

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**ГОГИЕВА ЭЛИЗА ХАМПАШЕВНА**

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук  
Романов Илья Станиславович

Москва – 2024 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Эпидемиология, морфологические типы и варианты высококодифференцированного рака щитовидной железы .....	11
1.2 Факторы, влияющие на риск развития рецидива высококодифференцированного рака щитовидной железы .....	14
1.3 Анатомические особенности и варианты боковых лимфодиссекций шеи .....	19
1.4 Особенности метастазирования рака щитовидной железы .....	24
1.5 Показания к выполнению центральной лимфодиссекции шеи .....	26
1.6 Диагностика рецидивов высококодифференцированного рака щитовидной железы .....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	37
2.1 Общая характеристика больных .....	37
2.2 Методы исследования .....	41
2.3 Методы лечения .....	45
2.4 Статистическая обработка данных .....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	50
3.1 Эффективность метода исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы при высококодифференцированном раке щитовидной железы .....	50
3.1.1 Роль метода исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике рецидивов высококодифференцированного рака щитовидной железы .....	50
3.1.2 Роль метода исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике регионарных метастазов высококодифференцированного рака щитовидной железы .....	57
3.2 Регионарные рецидивы высококодифференцированного рака щитовидной железы .....	64

3.2.1 Регионарные рецидивы высокодифференцированного рака щитовидной железы в области центральной клетчатки шеи .....	64
3.2.2 Регионарные рецидивы высокодифференцированного рака щитовидной железы в области боковой клетчатки шеи.....	81
3.3 Повторные оперативные вмешательства в области щитовидной железы .....	98
3.4 Отдаленные результаты лечения .....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	108
ВЫВОДЫ .....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Диагностический и лечебный алгоритм .....	148

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 высокодифференцированными формами (ВДРЩЖ), которые включают папиллярный, фолликулярный, гюртлеклеточный РЩЖ. Основным методом лечения больных ВДРЩЖ является хирургический, который в качестве самостоятельного вида радикального лечения выполняется в 85,5% случаев либо комбинированный подход, сочетающий различные объемы оперативного вмешательства и радиоiodтерапии (РЙТ) [15].

Несмотря на то, что ВДРЩЖ входит в группу ЗНО с благоприятным прогнозом, приводятся данные о высокой частоте и неоднократности развития рецидивов. ВДРЩЖ характеризуется преимущественно лимфогенным путем метастазирования, что и обуславливает высокий процент локорегионарных рецидивов и выводит на первое место данную проблему [183].

В 17–28 % случаев, при неадекватно выполненном хирургическом лечении, выявляются показания к проведению реоперации [18]. Нау ID и соавт. [87] приводят данные о 6-7% локорегионарном рецидиве.

Успех лечения любого заболевания зависит от своевременности его диагностики и начатого лечения. Диагностика рецидивов РЩЖ 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. Jeon и соавт. [101] оценили точность, чувствительность и специфичность методов тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), исследования уровня ТГ в смыве из пункционной иглы (ТАБ-ТГ) и их комбинации. Данные точности, чувствительности и специфичности составили при ТАБ – 90%, 80% и 100%; при ТАБ – ТГ 92%, 95% и

90%; и при комбинации методов (ТАБ + ТАБ-ТГ) 93%, 96% и 90%, соответственно.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности данной темы и необходимости проведения дальнейших научных исследований с целью улучшения диагностики рецидивов 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 высококодифференцированного рака щитовидной железы, локализацию тиреоидных остатков.
2. Определить частоту развития и локализацию регионарных рецидивов высококодифференцированного рака щитовидной железы.
3. Выявить факторы, влияющие на риск развития рецидивов высококодифференцированного рака щитовидной железы.
4. Провести анализ специфических послеоперационных осложнений, возникающих после повторного хирургического вмешательства.
5. Изучить эффективность метода исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике рецидивов и регионарных метастазов при высококодифференцированном раке щитовидной железы.

6. Изучить отдаленные результаты лечения повторно оперированных больных высокодифференцированным раком щитовидной железы.

### **Научная новизна**

В пределах нашего исследования на большом материале выполнена оценка локализации рецидивов высокодифференцированного рака щитовидной железы; уточнен оптимальный объем первичного хирургического лечения на путях регионарного лимфооттока. Определено пороговое значение и выполнена оценка эффективности применения метода исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании полученных данных сформулирована современный лечебно-диагностический алгоритм при рецидивах высокодифференцированного рака щитовидной железы. Выполнена оценка частоты развития и локализации рецидивов высокодифференцированного рака щитовидной железы, демонстрирующие 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 исследовании уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы, позволяющие ввести данный метод в диагностическую практику. Продемонстрированные данные о высокой эффективности метода исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы позволяют усовершенствовать диагностику рецидивов и метастатического поражения лимфатических узлов шеи при высокодифференцированном раке щитовидной железы.

Разработанный в данном исследовании алгоритм персонифицированной тактики ведения больных с локорегионарными рецидивами высокодифференцированного 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.

### **Методология 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 2005 по 2022 гг.

Основную группу составили 163(65,5%) пациента, которым выполнялось повторное оперативное вмешательство. Из 163 пациентов исследование уровня ТГ в смыве из пункционной иглы выполнено в 33(20,2%) случаях. Для оценки информативности метода исследования уровня ТГ в смыве из пункционной иглы 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.

Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического и морфологического исследования были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены 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  $\chi^2$ . 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).

### **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 высокодифференцированного рака щитовидной железы.

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

4. В объем боковой лимфодиссекции шеи при высокодифференцированном 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.

### **Соответствие диссертации паспорту научной 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».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Большой клинический материал, сопоставимость анализируемых групп больных, идентичная стадия, период проводимого лечения и реабилитации, длительное время наблюдения, тщательный и всесторонний анализ клинических данных с использованием стандартизованной оценки данных, современные методы статистической обработки клинического материала, свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Диссертационная работа проведена на базе НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России – в период с 2020 г. по 2023 г. Представленные в исследовании материалы, методы обследования и лечения, а также анализ полученных данных являются результатом самостоятельной проработки ретро- и проспективного научного материала. Полученные в исследовании выводы соответствуют поставленным задачам и подтверждены актуальными методами статистической обработки материала.

Апробация диссертационной работы произведена на совместной научной конференции с участием 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 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, состоявшейся 22 декабря 2023 года.

Материалы диссертационной работы представлены на следующих научных мероприятиях:

1. IX ежегодный конгресс российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием, 30-31 марта 2023 года, Москва
2. XI международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи, 19-21 июня 2023 года, Санкт-Петербург.
3. Научно-практическая конференция «Рак щитовидной железы. Новое в клинических рекомендациях в 2023 г., 20 октября 2023 г, Москва.

### **Публикации по теме диссертации**

По данным исследования опубликовано 3 статьи с результатами в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 148 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 205 источников, приложения. Работа иллюстрирована 37 рисунками, 33 таблицами, клиническими примерами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология, морфологические типы и варианты высокодифференцированного рака щитовидной железы

Рак щитовидной железы является одним из наиболее распространенных ЗНО эндокринной системы, заболеваемость в Российской Федерации составляет 2,42 у мужчин и 9,39 у женщин на 100 тыс. населения [15]. В настоящее время отмечается рост заболеваемости РЩЖ во всем мире, число новых случаев в различных странах колеблется от 5,7 до 60 на 100 тыс. человек в год [1,8-13]. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена заболеваемость РЩЖ в Российской Федерации за 10 лет увеличилась с 4,87 больных до 6,14 на 100 тыс. населения. Данные свидетельствуют, что среди онкопатологии РЩЖ демонстрирует самый высокий среднегодовой темп прироста, достигая 2,85%. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом РЩЖ, составляет 52 года у мужчин и 53 у женщин [15]. По данным литературы, 5-летняя выживаемость больных РЩЖ при отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования достигает 99,9% и при наличии отдаленных метастазов – 55,5% [184].

Несмотря на высокий уровень заболеваемости РЩЖ, отмечается высокий уровень выявляемости на ранних стадиях, что вкупе с низким злокачественным потенциалом, является одним из факторов благоприятного прогноза для данной группы пациентов. Так на I стадии выявляется 75,7%; на II-14,7%; III-5,2%; IV-4% случаев заболевания [28]. ВДРЩЖ составляет около 90% всех случаев РЩЖ. Прогноз для большинства пациентов является благоприятным, особенно при инкапсулированном варианте РЩЖ, для которого характерен низкий риск отдаленного метастазирования и высокий уровень выживаемости, даже при поражении регионарных ЛУ.

Согласно новой классификации опухолей эндокринных органов, опубликованной в 2017 году [125], различают 3 основных типа ВДРЩЖ, происходящих из эпителиальных клеток ЩЖ (Таблица 1).

**Таблица 1** – Классификация высокодифференцированного рака щитовидной железы [21,125]

<p><b>Папиллярная карцинома</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– классический вариант</li> <li>– фолликулярный вариант</li> <li>– инкапсулированный вариант</li> <li>– папиллярная микрокарцинома</li> <li>– столбчатоклеточный вариант</li> <li>– онкоцитарный вариант</li> <li>– диффузно-склерозирующий вариант</li> <li>– рак из высоких клеток (Tall cell)</li> <li>– крибриформно-морулярный вариант</li> <li>– вариант папиллярного рака с ядрами типа «шляпок гвоздей» (hobnail variant)</li> <li>– папиллярная карцинома с фиброматозной (фасциитоподобной) стромой</li> <li>– солидно-трабекулярный вариант</li> <li>– веретенклеточный вариант</li> <li>– светлоклеточный вариант</li> <li>– уртиноподобный вариант</li> </ul>
<p><b>Фолликулярная карцинома</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– минимально инвазивный вариант</li> <li>– инкапсулированный ангиоинвазивный вариант</li> <li>– широкоинвазивный вариант</li> <li>– светлоклеточный вариант</li> <li>– перстневидно-клеточный вариант</li> <li>– вариант с гломерулярным типом роста</li> <li>– веретенклеточный вариант</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Гюртлеклеточная карцинома</b></p>	

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) – злокачественная фолликулярно-клеточная опухоль с ядерной атипией, являющаяся наиболее распространенным гистологическим типом ЗНО ЩЖ [21]. Выделяют 15 его вариантов и распространенность этих вариантов различается. Частота встречаемости папиллярной микрокарциномы (опухоль до 1 см в максимальном измерении) составляет 35,6%, некоторые из них демонстрируют индолентное

клиническое течение, частота метастазирования в ЛУ достигает 15% [37]. Вариант из высоких клеток характеризуется высокой частотой развития местного рецидива и метастазирования в ЛУ, встречается в 3,8–10,4% случаев [100]. Вариант из столбчатых клеток составляет 0,15–0,4% случаев ПРЦЖ, для него характерен неблагоприятный прогноз, высокая частота экстрагистеоидного распространения, регионарного и отдаленного метастазирования [43, 70, 81]. Диффузно-склерозирующий вариант является агрессивным вариантом и характеризуется высокой частотой метастазирования в ЛУ и развития рецидива, встречается в 1,8% случаев [118]. Фолликулярный вариант ПРЦЖ разделен на инфильтративный и инкапсулированный с инвазивным ростом. Инфильтративный фолликулярный вариант по частоте метастазирования в ЛУ схож с классической папиллярной карциномой; инкапсулированный фолликулярный вариант характеризуется индолентным течением, отсутствием отдаленных метастазов и почти 100% выживаемостью [21, 92, 119, 129, 137, 158].

Фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЦЖ) – опухоль с отсутствием ядерных признаков ПРЦЖ, включает минимально инвазивный, инкапсулированный ангиоинвазивный и широкоинвазивный вариант. Для ФРЦЖ характерен медленный рост, 10-летняя выживаемость достигает 87%. Инкапсулированный ангиоинвазивный вариант характеризуется высокой частотой метастазирования и развития рецидивов. Широкоинвазивный ФРЦЖ характеризуется высокой частотой экстрагистеоидного распространения и сосудистой инвазии [49, 92, 99, 105, 119, 129, 137, 158, 196]. Witte и соавт. утверждают, что ФРЦЖ имеет высокую частоту развития рецидивов, которая достигает 43,5% и более 50% рецидивов возникают в течение первых 3-х лет [197].

Рак из клеток Гюртле состоит из онкоцитарных клеток с гранулярной цитоплазмой и центрально ориентированным ядром. Некоторые авторы сообщают, что рак из клеток Гюртле обладает агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, 10-летняя выживаемость составляет 76%.

Приводятся данные о высокой вероятности отдаленного метастазирования, достигающей 35% [2, 21, 125, 166, 185].

## **1.2 Факторы, влияющие на риск развития рецидива высокодифференцированного рака щитовидной железы**

Важным аспектом успешного лечения больных является индивидуальный подход с учетом клинико-морфологических и прогностических факторов различных вариантов ВДРЩЖ. Основным принципом адекватного лечения заключается в том, что при агрессивном варианте РЩЖ должна быть принята более радикальная тактика, тогда как лечение менее агрессивного варианта может быть более сохранным в соответствующих случаях. Различные авторы проводили исследования биологического поведения патоморфологических вариантов ВДРЩЖ, сравнивая клинико-морфологические параметры опухоли, частоту развития рецидивов и метастазов. Несмотря на то, что ВДРЩЖ входит в группу ЗНО с благоприятным прогнозом, приводятся данные о высокой частоте и неоднократности развития рецидивов.

Высокодифференцированный рак щитовидной железы характеризуется преимущественно лимфогенным путем метастазирования, что и обуславливает высокий процент локорегионарных рецидивов и выводит на первое место данную проблему [183]. Рецидив может быть как местным, так и регионарным. Под местным рецидивом подразумевается морфологически верифицированный рецидив в ложе удаленной ЩЖ, тиреоидном остатке или прилежащих тканях шеи; под регионарным рецидивом – метастазы в ЛУ шеи после ранее выполненной лимфодиссекции [29]. Нау ID и соавт. [87] приводят данные о 6-7% локорегионарном рецидиве. По данным Барчук [5], рецидив развивается в 32,5% случаев, причем в 46,7% в течение 1-го года после операции. Приводятся данные о развитии рецидивов ВДРЩЖ и в более поздние сроки, что является аргументом в пользу необходимости длительного наблюдения за больными РЩЖ [58].

Атоако-Tuffour [36] представил случай регионарного рецидива ПРЦЖ через 43 года после первичного лечения.

По данным литературы основными факторами, определяющими риск развития рецидива ВДРЦЖ являются мультифокальное поражение и экстраклатреидная инвазия (ЭТИ) [26, 115, 133, 144]. Lin и соавт. [122] сообщают, что с увеличением количества опухолевых очагов, частота развития рецидивов увеличивается до 45,8%. По данным метаанализов, проведенным в различных учреждениях установлено, что мультифокальность напрямую коррелирует с частотой развития рецидивов и метастазов в ЛУ при ВДРЦЖ [63, 102, 204]. Однако не все исследователи согласны с данной теорией и приводят данные об идентичной частоте развития рецидивов у пациентов с мультифокальным поражением и 1 очагом РЦЖ [84, 109, 192].

У пациентов при наличии ЭТИ чаще развивался местный рецидив, чем у пациентов без ЭТИ ( $p < 0,005$ ). ЭТИ считается неблагоприятным прогностическим фактором, повышающим риск развития рецидива и ранее подразделялась на 2 типа: 1) минимальная, при которой отмечается инвазия в мягкие ткани, окружающие ЩЖ, выявляемая исключительно на микроскопическом уровне; 2) обширная ЭТИ, распространяющаяся на передние мышцы, подкожную клетчатку, прилегающие внутренние органы или возвратный гортанный нерв. Несколько недавних исследований показали, что микроскопическая ЭТИ не является неблагоприятным прогностическим фактором [110, 140, 156, 159, 173, 199].

В восьмой версии классификации РЦЖ по AJCC, распространенность Т3 разделена на Т3а (опухоль  $>4$  см, ограничена ЩЖ) и Т3б (грубое экстраклатреидное прорастание в передние мышцы (strap muscles)), при этом определение «минимальная экстраклатреидная инвазия» удалено. При тщательном исследовании выявлено, что ЩЖ лишена четко выраженной капсулы во многих участках по ее периферии, при этом может не прослеживаться граница между тканью щитовидной железы и жировой тканью, и даже скелетными мышцами. Следовательно, само определение микроскопической ЭТИ невозможно

объективно оценить [78]. Риск рецидива при микроскопической ЭТИ составляет 9%, при макроскопической – 40% [98, 103, 140].

Для усовершенствования результатов лечения, объективной оценки выживаемости и риска развития рецидива, определения частоты наблюдения и дальнейшего лечения применяется стратификация риска Американской тиреоидологической ассоциации (АТА) от 2015г. В соответствии с данной классификацией выделяют группы низкого, среднего и высокого риска с частотой развития рецидива 5%, 20% и 50%, соответственно [86]. По результатам исследования Tuttle и соавт. [189] рецидивы были выявлены у 3% пациентов с низким риском, 21% пациентов со средним риском и 68% пациентов с высоким риском ( $p < 0,001$ ). Согласно данным Ardito G и соавт., выживаемость в группе низкого риска составляет 99%, умеренного риска – 87%, а в группе высокого риска – 57% [38]. Учет факторов риска развития рецидива позволяет определить оптимальную тактику и улучшить результаты лечения больных ВДРЩЖ.

Согласно современным рекомендациям лечения ВДРЩЖ на первом этапе выполняется оперативное вмешательство, включающее удаление первичной опухоли и при наличии – метастатических ЛУ. Хирургическое лечение играет решающую роль при РЩЖ и выполняется как самостоятельный вариант радикального лечения в 85,4% случаев [28].

На данный момент не существует единого мнения относительно объема оперативного вмешательства при РЩЖ [14]. Согласно рекомендациям АТА 2015, выполнение тиреоидэктомии необходимо при опухоли размером  $>4$  см, при наличии ЭТИ, признаков регионарного или отдаленного метастазирования. Хирургическое вмешательство в объеме гемитиреоидэктомии рекомендовано пациентам с опухолью  $<1$  см, без ЭТИ и признаков регионарного или отдаленного метастазирования. При РЩЖ размерами  $>1$  см и  $<4$  см, при отсутствии факторов риска развития рецидива, отдаленных и регионарных метастазов может быть выполнена либо тиреоидэктомия либо гемитиреоидэктомия [86]. При выполнении гемитиреоидэктомии должна быть удалена доля ЩЖ, пораженная опухолью,

часть перешейка и пирамидальный отросток, операции меньшего объема считаются неадекватными.

Нан ID и соавт. [87] приводят данные о частоте развития рецидивов 5,6% после гемитиреоидэктомии и 6,3% после тиреоидэктомии ( $p=0,01$ ). При выполнении гемитиреоидэктомии снижается риск развития послеоперационных осложнений и улучшается качество жизни больных, однако следует учесть, что при наличии оставшейся доли ЩЖ невозможно проведение РЙТ и мониторинга уровня ТГ сыворотки крови [128]. Nixon и соавт. [141] провели исследование, включавшее 889 пациентов с опухолями размером  $<4$  см, из них 528(59%) пациентам выполнены тиреоидэктомии, а 361(41%) пациенту – гемитиреоидэктомии. Различий в частоте развития рецидивов не выявлено: 0% и 0,8%, соответственно ( $p=0,96$ ). При выявлении, по результатам послеоперационного гистологического исследования, факторов риска развития рецидива после гемитиреоидэктомии рекомендовано выполнять завершающую тиреоидэктомию с или без центральной лимфодиссекции (ЦЛД) [85, 86].

Несмотря на общепринятые показания к выполнению определенных оперативных вмешательств при РЩЖ в некоторых лечебно-профилактических учреждениях выполняются неадекватные объемы операций: субтотальная резекция ЩЖ, энуклеация опухолевого узла, экономные резекции. Аргументами в пользу органосохранного лечения являются меньший риск послеоперационных осложнений, сохранение функционирующей ткани ЩЖ и меньшая вероятность развития гипотиреоза. Однако следует учитывать, что данные варианты оперативных вмешательств могут быть применены только в отношении доброкачественных новообразований ЩЖ и выполнение их при лечении больных РЩЖ является показанием к повторной операции [128, 131].

Хоть прогностические факторы играют важную роль в развитии рецидива ВДРЩЖ, нерадикальное и/или неадекватное первичное хирургическое вмешательство является самой распространенной причиной развития рецидива РЩЖ. Данный фактор приводит к необходимости повторного хирургического лечения в 28% случаев [3,66-67]. Хирургическое лечение в области щитовидной

железы по поводу РЩЖ должно быть проведено в соответствии с онкологическими принципами: доля, в которой локализуется опухоль должна быть удалена полностью; оперативное вмешательство должно быть выполнено экстрафасциально [8].

Следует провести границу между нерадикальными и неадекватными оперативными вмешательствами. Нерадикальными являются операции, при которых определяется остаточная опухоль; при неадекватных в оставшихся тканях опухоль не выявляется [129]. Ошибки при выполнении хирургического лечения встречаются ввиду различных факторов и могут достигать 61% [166]. Одной из причин выполнения данных видов оперативных вмешательств является неточность предоперационной диагностики, приводящая к отсрочке лечения и выполнению оперативного вмешательства вне специализированного онкологического учреждения. Mitchell и соавт. [135] иллюстрируют, что повторные операции по поводу рецидивов РЩЖ чаще выполнялись после хирургического лечения, выполненного в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) с небольшим объемом операций. Варакин [10] в своей научной работе провел анализ данных больных, повторно оперированных по поводу ВДРЩЖ в Республиканском клиническом онкологическом диспансере г. Ижевск, и проиллюстрировал, что из 126 повторно оперированных больных у 98 (78%) пациентов отмечены нерадикальные первичные операции, в 92% случаев выполненные в ЛПУ обще-хирургического профиля. Большинство нерадикальных и неадекватных первичных оперативных вмешательств отмечено в результате органосохранного лечения когорты больных, адекватное хирургическое лечение которых приводит к благоприятным отдаленным результатам.

В своей работе Новожилова Е.Н. [18] демонстрирует, что из 140 пациентов, которые были повторно оперированы 11(7,8%) пациентам выполнялась энуклеация; 66(47,1%) экономные резекции; 63(45,1%) субтотальная резекция ЩЖ. У всех больных, которым была выполнена при первичном лечении энуклеация опухолевого узла выявлен рецидив РЩЖ. После резекции ЩЖ

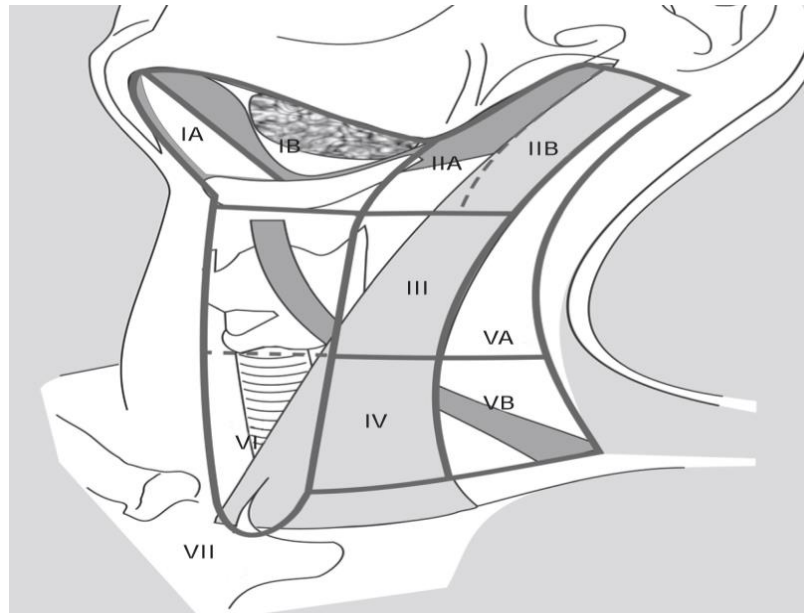
рецидив отмечен у 21,2% больных, после субтотальной резекции ЩЖ у 19,1%. По данным Mazzaferrì и соавт. [30] частота развития рецидивов после резекции ЩЖ была в 2 раза больше, чем после тиреоидэктомии. Ванушко и соавт. [9] представили данные о частоте развития рецидивов 29,3% – после субтотальной или экономной резекции ЩЖ, 7,9% – после гемитиреоидэктомии и 3,2% после тиреоидэктомии. Таким образом, при выполнении неадекватных объемов оперативного вмешательства отмечается 3-кратное увеличение частоты развития рецидива.

Так как ВДРЩЖ характеризуется преимущественно лимфогенным путем метастазирования, на момент постановки диагноза до 40% больных имеют клинически выявляемые метастазы в ЛУ и до 90% пациентов имеют микроскопические метастазы [123, 167, 177]. При наличии метастатического поражения ЛУ увеличивается частота развития рецидивов и снижается выживаемость [33, 90, 91]. Snow G сообщает, что состояние ЛУ шеи является важным прогностическим фактором у больных РЩЖ [176]. Регионарный рецидив РЩЖ выявляется в 75% случаев [20]. Podnos и соавт. [152] оценили влияние на прогноз статуса ЛУ у 9904 больных РЩЖ и выявили, что наличие метастазов в ЛУ при ВДРЩЖ увеличивает риск локорегионарного рецидива, в частности, риск рецидива был выше у пациентов с метастатическими ЛУ размерами >3 см, 27% против 11% [182]. Часть исследований утверждает, что метастатические узлы малого размера при количестве  $\leq 5$ , с меньшей вероятностью предсказывают рецидив по сравнению с более крупными [157, 191]. Yamashita и соавт. приводят данные, демонстрирующие частоту развития рецидивов 14,5% при наличии экстранодального распространения [200]. Wada и соавт. [191] в своей работе показали, что наличие метастазов в ЛУ встречается чаще у больных молодого возраста и связано с более высоким риском развития рецидива.

### **1.3 Анатомические особенности и варианты боковых лимфодиссекций шеи**

Традиционно клетчатку шеи с ЛУ делят на 7 уровней (Рисунок 1) [53, 160].

В соответствии с их анатомическим расположением, ЛУ VI уровня подразделяются на предгортанные (Delphian), претрахеальные, паратрахеальные и ЛУ вдоль трахеопищеводной борозды [34, 94, 187]. Группа ЛУ I уровня подразделяется на IA – подбородочную и IB – поднижнечелюстную. Группы ЛУ II, III и IV уровней классифицируются как верхняя, средняя и нижняя глубокая яремная цепь. Группа задних шейных ЛУ (V уровень) подразделяется на VA – по ходу добавочного нерва и VB – по ходу ветвей подключичной артерии [161].



**Рисунок 1** – Уровни лимфатических узлов шеи [161]

Существуют некоторые трудности в разграничении данных групп ЛУ, которые связаны с анатомическими, хирургическими и радиологическими особенностями. Анатомические границы представлены в таблице 2 [160].

**Таблица 2** – Границы уровней лимфатических узлов шеи [160]

Группы ЛУ	Уровни	Границы
Подбородочные ЛУ	IA	Верхняя – нижняя челюсть Боковые – передние брюшки двубрюшных мышц Нижняя – подъязычная кость
Поднижнечелюстные ЛУ	IB	Верхняя – тело нижней челюсти Передняя – переднее брюшко двубрюшной

		<p>мышцы</p> <p>Задняя – шилоподъязычная мышца</p> <p>Нижняя – тело подъязычной кости</p>
Верхняя яремная группа	IIА	<p>Верхняя – основание черепа</p> <p>Передняя – шилоподъязычная мышца</p> <p>Задняя – добавочный нерв</p> <p>Нижняя – горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края тела подъязычной кости</p>
	IIВ	<p>Верхняя – основание черепа</p> <p>Передняя – добавочный нерв</p> <p>Задняя – задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы</p> <p>Нижняя – горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края тела подъязычной кости</p>
Средняя яремная группа	III	<p>Верхняя – горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края тела подъязычной кости</p> <p>Передняя – передний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы</p> <p>Задняя – задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы</p> <p>Нижняя – горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края перстневидного хряща</p>
Нижняя яремная группа	IV	<p>Верхняя – горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края перстневидного хряща</p> <p>Передняя – передний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы</p> <p>Задняя – задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы</p> <p>Нижняя – ключица</p>
ЛУ бокового треугольника шеи	VA	<p>Верхняя – угол в месте пересечения грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц</p> <p>Передняя – задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы</p> <p>Задняя – трапециевидная мышца</p> <p>Нижняя – горизонтальная линия, проведенная на уровне нижнего края перстневидного хряща</p>
	VB	<p>Верхняя – горизонтальная линия, проведенная на уровне нижнего края перстневидного хряща</p> <p>Передняя – задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы</p> <p>Задняя – трапециевидная мышца</p> <p>Нижняя – ключица</p>

Передние шейные ЛУ	VI	Верхняя – подъязычная кость Боковые – общие сонные артерии Нижняя – яремная вырезка грудины
Верхние медиастинальные ЛУ	VII	Верхняя – яремная вырезка грудины Боковые – общие сонные артерии Нижняя – безымянная артерия

При наличии клинически выявляемых метастатических узлов в области боковой клетчатки шеи выполняется боковая лимфодиссекция шеи (БЛД). Данный вид оперативного вмешательства не применяется превентивно и выполняется исключительно с терапевтической целью. Американское общество головы и шеи и Американская академия отоларингологии – хирургии головы и шеи ввели классификацию боковых лимфодиссекций шеи и установили, что радикальная лимфодиссекция является базовым хирургическим вмешательством, все остальные варианты – различные модификации. Боковые лимфодиссекции шеи делятся на 4 группы:

А) Радикальная лимфодиссекция шеи – оперативное вмешательство, включающее удаление ЛУ шеи с I по V уровни, а также грудино-ключично-сосцевидной мышцы, внутренней яремной вены и добавочного нерва [161].

Б) Модифицированная радикальная лимфодиссекция шеи (МРЛД) включает удаление ЛУ I – V уровней с сохранением 1 или более структур, не относящихся к лимфатической системе (т.е. грудино-ключично-сосцевидной мышцы, внутренней яремной вены или добавочного нерва). В зависимости от сохраненных структур, выделяют МРЛД I – с сохранением спинномозговой части добавочного нерва; II – с сохранением спинномозговой части добавочного нерва и грудино-ключично-сосцевидной мышцы и III типа – с сохранением всех 3-х структур [132].

В 1963 г. Фалилеев Г.В. описал технику БЛД с сохранением анатомически важных структур и в 1969г ввел термин фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи [181]. Таким образом, общепринятый отечественный термин «фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи» соответствует МРЛД шеи III типа.

В) Расширенная радикальная лимфодиссекция шеи включает удаление 1 или более дополнительных групп ЛУ или структур (парафарингеальные ЛУ, перифациальные ЛУ, черепные нервы, мышцы, кожа и т.д.)

Г) Основываясь на локализации первичного очага и зная характер метастазирования, применяется метод селективной лимфодиссекции (СЛД). При СЛД шеи сохраняется 1 или более групп ЛУ, которые обычно удаляются при радикальной лимфодиссекции шеи. Среди СЛД ранее выделяли 4 типа: 1) надлопаточно-подъязычная – удаление ЛУ I-III уровней; 2) боковая – удаление ЛУ II-V уровней; 3) передне-боковая – удаление ЛУ I-IV уровней; 4) передняя-удаление ЛУ VI группы. В пересмотре от 2002 г., предложено отказаться от данной классификации и Американское общество головы и шеи рекомендует указывать в скобках уровни удаленных ЛУ и другие удаленные структуры [126]. Для наглядности: СЛД (II- IV), СЛД (IIA, III и IV), СЛД (II, III, IV и V) , СЛД (VI) и т.д. В последнее время, метод СЛД стал общепринятой практикой, несмотря на некоторые ранее высказывавшиеся опасения, что это может привести к снижению эффективности и ухудшению результатов лечения.

Одним из вариантов хирургического лечения является селективное удаление увеличенных ЛУ, однако такое оперативное вмешательство («сбор ягод» / «berry picking»), ассоциировано с высокой частотой развития рецидивов (100% против 9%), и требует повторного радикального хирургического лечения [138]. Данный объем оперативного вмешательства не рекомендуется в качестве начального хирургического подхода и может выполняться только при развитии рецидива в ранее оперированной области [175]. По данным Dralle [66], повторные операции по поводу рецидива были выполнены в 48% после оперативного вмешательства «сбор ягод» и в 10% после полноценной лимфодиссекции, выживаемость была значительно выше во 2-й группе пациентов.

#### 1.4 Особенности метастазирования рака щитовидной железы

При РЩЖ чаще всего поражаются ЛУ центральной зоны, распространенность метастазов в центральной клетчатке достигает 34%, микрометастазы могут быть обнаружены в 40–60% [124, 151, 163]. В исследование Gogoroulos и соавт. [82] было включено 39 пациентов, которым были выполнены лимфодиссекции шеи различного объема, поражение ЛУ VI уровня отмечено у 25(64,1%) пациентов, поражение ЛУ боковой клетчатки шеи у 20(51,2%) пациентов и у 13(33,3%) пациентов были выявлены метастазы в центральной и боковой клетчатке шеи. У больных без признаков метастатического поражения ЛУ центральной зоны, не было выявлено поражения ЛУ боковой клетчатки шеи. Преобладающей зоной метастазирования были ЛУ уровня VI (95%), за ним следовали ЛУ III уровня (68%), IV (57%) уровня, II уровня (54%) и уровня V (20%). Часть авторов придерживается мнения, что существует взаимосвязь между расположением первичной опухоли в ЩЖ и группой ЛУ, которая вероятнее всего будет поражена, но Miralle и соавт. [134] не смогли найти данные в пользу данной теории.

Согласно данным литературы, метастатическое поражение ЛУ боковой клетчатки шеи при ПРЩЖ, без вовлечения центральной клетчатки, ассоциировано с расположением первичного опухолевого очага в верхнем полюсе ЩЖ, что происходит примерно в 8,7–21,8% случаев [120, 148]. Опухоли верхнего полюса ЩЖ могут иногда метастазировать также и в парафарингеальные ЛУ [148]. Вопреки общеизвестным схемам лимфооттока от ЩЖ, сообщается, что до 38% больных РЩЖ имеют «пропускающий» характер метастазирования (skip metastasis) [60, 162]. Ito и соавт. [97] предположили, что метастазирование РЩЖ может и не быть последовательным поскольку метастазы с одинаковой вероятностью выявляются и в боковой, и в центральной зоне.

По данным Park и соавт. [148], метастазы преимущественно были выявлены в области ЛУ III уровня (87,8%), за которым следовали уровни IV, II и V. В литературе приводятся данные о редком метастазировании РЩЖ в ЛУ I уровня

или выше добавочного нерва, поэтому уровни I, II и Va обычно не включаются в «щитовидный вариант» БЛД [175]. В большинстве случаев, лимфодиссекция I уровня, при отсутствии клинически выявляемых метастазов, не выполняется [53]. Kupferman и соавт. [116] изучили истории болезни пациентов, которым были выполнены БЛД со II по V уровни, при этом в 7(17%) случаях были удалены также ЛУ I уровня. Самая высокая частота метастазирования выявлена в области ЛУ III уровня – 57%, II уровня – 52%, уровня IV – 41%. Из 7 случаев, когда в объем БЛД был включен I уровень ЛУ, выявлены метастазы в 1 случае (14%). Sivanandan и соавт. [175] описывают частоту поражения ЛУ III уровня в 65%, IV уровня в 56%, II уровня в 49% и I уровня в 29% случаев.

В некоторых исследованиях утверждается, что рутинное удаление ЛУ V уровня не требуется при выполнении БЛД из-за относительно низких показателей метастазирования и возникновения рецидивов в этой зоне, к тому же вмешательство в области V уровня может привести к определенной степени дисфункции верхнего плечевого пояса [46, 47, 52, 73, 75, 76, 121, 132]. В отчете Turanlı S и соавт. [188] не наблюдалось какого-либо преимущества в выживаемости и частоте развития рецидивов при сравнении МРЛД (уровни I – V) с СЛД (уровни II – IV). По данным метаанализа, включавшего 18 исследований с участием 1145 пациентов, частота встречаемости метастазов в ЛУ II, III и IV групп составила 53,4%, 70,5% и 66,3%, соответственно. Частота метастазирования в ЛУ V уровня – 25%. В свете этих данных при наличии метастазов в боковой клетчатке шеи рекомендуется включение в объем лимфодиссекции ЛУ IIА, IIВ, III, IV и VВ групп [69]. Kim и соавт. [112] провели сравнительный анализ 556 больных РЩЖ, которым выполнена СЛД (II – V) и 329 пациентов после СЛД (II – IV). В обеих группах не было клинически выявляемого поражения ЛУ V уровня, по данным послеоперационного гистологического исследования отмечено метастатическое поражение ЛУ II уровня в 54%, III – 75,1%, IV- 77,2% и V уровня в 13,9% случаях. Скрытые метастазы были выявлены в ЛУ II уровня в 40,4%, III уровня в 56,6%, IV в 46,8% и V уровня в 8,6%. Изолированное поражение ЛУ V уровня наблюдалось у 4(4,4%) пациентов [112]. Рецидив в области боковой

клетчатки шеи был отмечен у 26(4,0%) пациентов после СЛД (II – V) и только у 2(7,7%) пациентов был выявлен рецидив в области ЛУ V уровня. По мнению авторов, учитывая низкую частоту метастазирования и развития рецидивов ВДРЦЖ в области V уровня, включение в объем лимфодиссекции ЛУ данной группы, может быть рассмотрено для пациентов с одновременным метастазированием 3-х уровней или клинически очевидным поражением ЛУ V уровня. Zhang XJ и соавт. [205] в связи с высокой частотой метастатического поражения ЛУ V уровня (28,8%) рекомендуют включать в объем БЛД ЛУ V уровня, особенно при тотальном поражении ЩЖ и наличии макроскопической ЭТИ и многоуровневого поражения ЛУ шеи.

### **1.5 Показания к выполнению центральной лимфодиссекции шеи**

Рассматривая особенности метастазирования РЦЖ невозможно не затронуть вопрос профилактической центральной лимфодиссекции (пЦЛД). Улучшается ли прогноз при выполнении пЦЛД? Этот вопрос остается предметом дискуссий и усугубляется также фактом того, что не существует рандомизированного контролируемого исследования для оценки ее эффективности.

Согласно рекомендациям АТА 2015 г. пЦЛД может быть выполнена пациентам с опухолями распространенностью Т3 или Т4 или при наличии метастатического поражения ЛУ боковой клетчатки шеи (cN1b). При распространенности первичной опухоли Т1 или Т2, ЦЛД выполняется больным только с клинически выявляемыми метастазами в ЛУ шеи [86]. В литературе приводятся данные о высокой частоте выявляемости метастазов (до 70%) по данным послеоперационного гистологического исследования, ранее клинически недиагностированных [40, 50, 145, 155, 186]. Данные рекомендации следуют из того, что наличие микрометастазов в ЛУ не влияет на риск развития рецидива и выживаемость, так частота развития рецидивов составляет 2%, независимо от проведения пЦЛД [169, 172, 193].

Есть данные, демонстрирующие снижение частоты развития локорегионарных рецидивов при выполнении пЦЛД [143]. Попадич и др. [154] продемонстрировали, что выполнение пЦЛД приводит к снижению частоты развития регионарных рецидивов в центральной зоне. По данным метаанализа, проведенного в Университете Гонконга, сравнивавшего частоту развития локорегионарного рецидива РЩЖ у пациентов после тиреоидэктомии и тиреоидэктомии+ пЦЛД, риск развития рецидива был на 35% меньше во второй группе. Zetoune и соавт. [202] продемонстрировали, что пЦЛД при ВДРЩЖ незначительно снижает риск локорегионарного рецидива и, следовательно, не влияет на выживаемость. Аналогичным образом Ito и соавт. [96] сообщили о частоте развития рецидивов в течение 5 лет – 1% и 10 лет – 3% у пациентов после изолированной тиреоидэктомии. Warczynski и соавт. [41] сообщили, что 10-летняя выживаемость составила 92,5% в группе пациентов, которым выполнена тиреоидэктомия без пЦЛД, и 98% в группе с пЦЛД ( $p=0,034$ ).

При принятии решения о целесообразности выполнения пЦЛД нужно принимать в счет все аргументы за и против. Целью оперативного вмешательства должно быть снижение риска рецидива, не увеличивая при этом риск развития послеоперационных осложнений. Объем оперативного вмешательства и опыт хирурга имеют весомое значение в риске развития послеоперационных осложнений [126, 179]. При анализе данных отмечены более низкие показатели осложнений и меньшее количество остаточной ткани ЩЖ после хирургического лечения, выполненного хирургами большого объема («high volume surgeon») (> 20 операций в год) [170]. Kim и соавт. [108] провели ретроспективное исследование 1103 пациентов, оперированных по поводу РЩЖ с метастазами в ЛУ шеи. Они сравнили результаты лечения больных после оперативных вмешательств, выполненных хирургами с небольшим объемом операций (менее 100 операций в год) и хирургами с большим объемом и опытом. По результатам исследования во 2-й группе больных безрецидивная выживаемость была выше, частота развития осложнений меньше, а частота развития рецидивов составила 14,7% против 27% в 1-й группе.

Наличие метастатических узлов ассоциировано с худшим прогнозом и понимание биологического поведения опухоли имеет немаловажное значение при принятии решения об объеме хирургического лечения. С целью улучшения отдаленных результатов лечения должна применяться адекватная тактика и, при наличии клинически выявляемых метастазов в ЛУ, следует выполнять полноценную лимфодиссекцию шеи. Остаточные метастазы в ЛУ после нерадикально и неадекватно выполненной лимфодиссекции являются наиболее частой причиной регионарного рецидива и поэтому полнота хирургического лечения является важным фактором, определяющим прогноз [88, 171, 194].

### **1.6 Диагностика рецидивов высокодифференцированного рака щитовидной железы**

Успех лечения любого заболевания зависит от своевременности его диагностики и начатого лечения. Диагностика рецидивов ВДРЩЖ основана на сборе анамнеза, физикальном обследовании больного, результатах инструментальных и лабораторных методов исследования. Объем диагностических мероприятий при контрольных обследованиях включает физикальный осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи и органов брюшной полости, определение следующих показателей в крови: тиреоглобулина (ТГ), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ). При подозрении на наличие рецидива ВДРЩЖ могут применяться дополнительные методы исследования: ТАБ новообразования, радиоизотопная диагностика, магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ / КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ) [7].

УЗИ шеи обладает более высокой чувствительностью, чем метод пальпации и используется повсеместно для оценки зон регионарного метастазирования, состояния ложа ЩЖ либо остаточной доли ЩЖ. Данный метод исследования, являющийся простым, малоинвазивным и относительно дешевым, позволяет

визуализировать опухолевый узел, определить его размеры, распространенность и топографию, а также уточнить объем ранее выполненного оперативного вмешательства. Метод УЗИ особенно актуален при наблюдении за пациентами, которым ранее выполнена гемитиреоидэктомия, так как проследить рецидив РЩЖ по изменениям показателей в сыворотке крови не является возможным и основными признаками рецидива в данном случае будут структурные изменения в ложе ЩЖ либо оставшейся доле ЩЖ.

По данным литературы чувствительность УЗИ в диагностике РЩЖ варьирует от 80 до 92%, специфичность от 50 до 92%, а точность от 80 до 90% [19, 22]. При данном методе могут быть ошибки гипер- и гиподиагностики, достигающие по данным литературы 70%, так как послеоперационные изменения, особенно в раннем периоде, затрудняют ультразвуковую визуализацию рецидивной опухоли [67]. Simeone и соавт. [174] сообщают о 96% чувствительности и 83% специфичности УЗИ в выявлении рецидива РЩЖ. О.В. Бочкаревой была выполнена оценка информативности УЗИ в диагностике рецидивов РЩЖ, по данным исследования чувствительность данного метода составила 94,2% при специфичности 90,9% и точности 92% [8].

После выполненной ранее тиреоидэктомии и ЦЛД, центральная зона и ложе ЩЖ должны иметь однородную эхогенную структуру по данным УЗИ [174]. В послеоперационном периоде, в зоне оперативного вмешательства, отмечается изменение анатомо-топографических особенностей, отек и инфильтрация тканей, что вызывает трудность в дифференцировке передних мышц, парашитовидных желез, фиброза, гранулем и т.д., поэтому не стоит сразу квалифицировать находки в ранее оперированной зоне как рецидив [1, 3, 12]. Однако довольно затруднительно сонографически отличить любое гипозоногенное образование от истинного рецидива, если только поражение не имеет характерных кистозных изменений или кальцификации. С целью повышения диагностической эффективности ведется поиск новых способов получения ультразвукового изображения и введение их в практику. Так при применении компрессионной ультразвуковой эластографии, в диагностике рецидивов РЩЖ, чувствительность

составила 95%, точность – 91,3% и специфичность – 88,4% [25]. УЗИ используется, как для выявления рецидивной опухоли, так и для точной и безопасной биопсии образования.

В настоящее время ТАБ под УЗ-контролем с последующим цитологическим исследованием является стандартом диагностики рецидивов РЦЖ и считается информативным, доступным и экономически оправданным методом. Согласно Российским клиническим рекомендациям, метод ТАБ возведен в статус обязательного исследования благодаря его высокой чувствительности и специфичности [201]. В исследовании Sohn и соавт. чувствительность ТАБ составила 40,5%, точность – 73,7% и специфичность – 100% [178]. По данным Т. Т. Кондратьевой [17], точность ТАБ при ПРЦЖ составляет 89%, при ФРЦЖ 53%. В некоторых случаях метастатические ЛУ претерпевают дегенерацию и кистозные изменения, чувствительность ТАБ в таких случаях снижается до 57% [62, 64]. Чувствительность и специфичность ТАБ варьируют от 65 до 98% и от 47 до 100% [77]. При верификации опухолевого поражения существуют сложности ввиду недостаточного эпителиального клеточного материала, особенно в случае кистозной трансформации метастатических ЛУ и усиленной васкуляризации. В исследовании Krishnamurthy S и соавт. [114] чувствительность ТАБ при выявлении рецидива РЦЖ в ложе ЩЖ составила 100%, специфичность – 85,7%. При наличии нескольких опухолей в анамнезе и подозрении на метастатическое поражение, изолированное применение цитологического исследования не позволяет выявить органопринадлежность опухоли. Общеизвестными причинами неинформативных результатов ТАБ являются недостаточный опыт цитолога, нарушение техники получения биопсийного материала, его скудное количество, сходство морфологических характеристик различных опухолевых патологий [4]. Хотя ТАБ с последующим цитологическим исследованием и считается стандартом диагностики, однако частота неинформативных результатов высока и достигает 30%, а ложноотрицательных результатов 8% [48, 64, 80, 142].

С целью повышения диагностической эффективности в практику введен вариант использования ТГ в качестве маркера ВДРЦЖ – исследование уровня ТГ

в смыве из пункционной иглы (ТАБ-ТГ). ТГ представляет собой высокомолекулярный гликопротеин, хранящийся в фолликулярном коллоиде ЩЖ и участвующий во внутритиреоидном синтезе гормонов ЩЖ. Данный пептид продуцируется только нормальными тироцитами или клетками ВДРЩЖ. Многие исследования продемонстрировали, что ТАБ-ТГ полезен при выявлении метастазов в ЛУ и обладает превосходной диагностической эффективностью [83, 136].

Методика ТАБ-ТГ была впервые предложена в конце 20 века Расини и соавт. [147] с целью раннего выявления метастазов ВДРЩЖ в ЛУ. Высокий уровень ТГ при ТАБ-ТГ указывал на наличие метастазов ВДРЩЖ, тогда как низкий уровень на их отсутствие. По результатам исследования чувствительность ТАБ составила 85%, ТАБ-ТГ 100%. Jeon и соавт. [101] оценили точность, чувствительность и специфичность методов ТАБ, ТАБ-ТГ и их комбинации. Данные точности, чувствительности и специфичности составили при ТАБ- 90%, 80% и 100%; при ТАБ- ТГ 92%, 95% и 90%; и при комбинации методов (ТАБ + ТАБ-ТГ) 93%, 96% и 90%, соответственно. По итогам исследования, сочетание ТАБ + ТАБ-ТГ значительно увеличило чувствительность ( $p=0,002$ ) и точность ( $p=0,03$ ). В литературе приводятся данные о низкой чувствительности ТАБ (76%) ввиду кистозной структуры метастазов, при применении ТАБ-ТГ отмечено повышение чувствительности до 92% [57, 74].

Хоть многие исследования демонстрируют высокую диагностическую эффективность метода ТАБ-ТГ, единогласного решения относительно оптимального порогового значения и влияния, циркулирующих в крови АТ-ТГ не принято. Проблема отсутствия единого порогового значения связана с широким диапазоном уровня ТГ при ТАБ-ТГ в метастатических и непораженных ЛУ, с использованием различных методов измерения ТГ и разной функциональной чувствительностью [35, 42, 64]. Согласно исследованию, проведенном в НМИЦ эндокринологии, оптимальным пороговым значением ТГ при ТАБ-ТГ является  $>9,2$  нг/мл, чувствительность при этом 75%, специфичность 100% [16].

В клинике Saint Mary (Сеул, Корея) исследованы данные 169 больных ВДРЦЖ, которым выполнена ТАБ и ТАБ-ТГ ЛУ, подозрительных в отношении метастатического поражения. Средние значения ТГ при ТАБ-ТГ составили  $573,9 \pm 527,4$  нг/мл, титр АТ-ТГ выше референсных значений ( $\geq 60$  МЕ/мл) отмечен у 37 (21,9%) пациент. При использовании порогового значения ТГ при ТАБ-ТГ  $\geq 20$  нг/мл, чувствительность составила 86,6%, точность 81,7% и специфичность 66,7% [111]. По результатам Snozek и соавт. [55] пороговое значение ТГ при ТАБ-ТГ 1 нг/мл обеспечивает 100% чувствительность, специфичность 96,2%. Применении ТАБ-ТГ позволило установить наличие метастатического поражения в 18 из 19 случаев неинформативного результата по данным ТАБ.

Jeon и соавт. [101] провели исследование с целью оценки диагностической эффективности метода ТАБ-ТГ в зависимости от наличия циркулирующих в сыворотке крови АТ-ТГ, пороговым уровнем было принято значение 10 нг/мл. В группе пациентов с титром АТ-ТГ в пределах референсных значений (АТ-ТГ-) чувствительность ТАБ-ТГ составила 97,9%, специфичность 95,8%; в группе с титром АТ-ТГ выше референсных значений (АТ-ТГ +) 69,2% и 91,7%, соответственно. Уровень ТГ при ТАБ-ТГ ЛУ был ниже у пациентов с высоким титром АТ-ТГ ( $p < 0,001$ ), причем в 4 из 13 метастатических ЛУ уровень ТГ были ниже 10 нг/мл. Отмечено негативное влияние АТ-ТГ на эффективность метода ТАБ-ТГ.

В своей работе Degertekin и соавт. [113] провели ретроспективное исследование, в которое были включены 103 пациента с ПРЦЖ и подозрением на метастатическое поражение ЛУ. По данным анализа, при пороговом значении ТГ  $> 1$  нг/мл точность метода ТАБ-ТГ составила 94,1%, чувствительность 91,9%, специфичность 100%; при ТГ  $> 10$  нг/мл 88,2%, 83,8% и 100%, соответственно. Снижение чувствительности до 83,8% отмечено из-за 3 ложноотрицательных результатов при ТГ  $> 10$  нг/мл. Уровни ТГ по данным ТАБ-ТГ были значительно выше в метастатических ЛУ (от 0,2 до 17110,0 нг/мл), чем в реактивных ЛУ (от 0,2 до 0,83 нг/мл). Анализ кривой ROC показал, что наиболее оптимальным пороговым значением является 1,2 нг/мл с чувствительностью 91,9% и

специфичностью 100% (AUC 0,969; 95% ДИ 0,923–1,000). При комбинации методов ТАБ+ТАБ-ТГ чувствительность, специфичность и точность метода составили 91,9%, 100% и 94,1%. Уровни ТГ при ТАБ-ТГ в гистологически подтвержденных метастатических ЛУ были одинаковыми в группах АТ-ТГ + [1000,0 (1307,3) нг/мл] и АТ-ТГ – [1000,0 (1307,3) нг/мл] ( $p=0,546$ ). Таким образом, при оценке эффективности методов диагностики, ТАБ-ТГ имел большую специфичность, однако меньшую чувствительность, чем ТАБ; высокий титр АТ-ТГ в крови не влиял на эффективность метода ТАБ-ТГ. В литературе приводятся аналогичные данные об отсутствии влияния АТ-ТГ на эффективность ТАБ-ТГ [42, 48].

Большинство протоколов последующего наблюдения, направленных на раннее выявление рецидива и прогрессирования РЩЖ, основаны на определении концентрации ТГ в сыворотке крови у пациентов, получавших лечение по поводу ВДРЩЖ [44, 56, 71, 79]. Его особенность заключается в идентификации опухоли задолго до того, как она станет очевидной с помощью методов структурной визуализации [165, 168]. Концентрация ТГ в сыворотке крови является количественным отражением оставшейся ткани ЩЖ, как нормальных тиреоцитов, так и злокачественных клеток [150, 153, 164]. После тиреоидэктомии уровень ТГ должен постепенно снижаться. Повышение или сохранение достаточно высокого уровня ТГ должно вызвать подозрение на наличие персистенции либо рецидива ВДРЩЖ [130].

К недостоверности результатов исследования уровня ТГ в сыворотке крови может приводить высокий титр циркулирующих АТ-ТГ. По данным авторов, частота встречаемости АТ-ТГ в сыворотке крови при ВДРЩЖ варьирует от 15 до 30%. Поэтому, при исследовании уровня ТГ обязательно также определение концентрации АТ-ТГ, в противном случае, они будут мешать связыванию ТГ с мечеными антителами и, таким образом, искажать результаты [54, 68, 180]. АТ-ТГ так же можно использовать в качестве маркера рецидива ВДРЩЖ с повышением или без повышения уровня ТГ в сыворотке крови. Методы радиоиммунного анализа (РИА) и иммунометрического анализа (ИМА) в разной степени искажают

результат ТГ. При исследовании методом РИА высока вероятность ложноположительных результатов. Метод ИМА также имеет погрешности, так как часто при данных методах подсчитывается уровень только свободного ТГ, не связанного с антителами, что может приводить к ложноотрицательным результатам и позднему выявлению рецидива заболевания [59].

Zhang L и соавт. [203] провели исследование с включением 80 больных, оперированных по поводу рецидивов ВДРЩЖ с последующим проведением РЙТ. Чувствительность, специфичность и точность определения уровня ТГ в сыворотке крови при выявлении рецидива и метастазов ВДРЩЖ составили 78,5%, 73,3% и 77,5%. При высоком значении циркулирующих АТ-ТГ ( $\geq 100$  МЕ/мл) отмечено снижение диагностической эффективности: чувствительность 51,9%, специфичность 50% и точность 51,7%. При уровне АТ-ТГ  $< 100$  МЕ/мл чувствительность составила 94,6%, специфичность 71,4%, точность 88,2%. При оценке уровня ТГ с целью выявления рецидива ВДРЩЖ, следует исключить «Hook»-эффект у больных с очень высоким уровнем ТГ ( $> 1000$  нг/мл в сыворотке крови). Высокая концентрация ТГ, превышающая связывающую способность антител, приводит к получению искаженного результата. Для идентификации hook-эффекта, необходимо использовать образцы сыворотки в двух разведениях. Данный эффект наблюдается чаще при использовании ИМА-метода [93].

Радиоизотопное сканирование всего тела (РСВТ), согласно рекомендациям, АТА 2015, проводится через 6–12 месяцев после адьювантной РЙТ препаратами  $I^{123}$  и  $I^{131}$  пациентам групп высокого и умеренного риска. Пациентам низкого риска, при неопределяемом уровне базального ТГ, отсутствии АТ-ТГ и отсутствии структурного рецидива не следует рутинно выполнять РСВТ. РСВТ всего тела позволяет выявить местный рецидив или метастазы ВДРЩЖ, при условии ранее выполненного хирургического лечения в минимальном объеме тиреоидэктомии. При наличии остаточной ткани ЩЖ данное исследование неинформативно и метастазы ВДРЩЖ редко накапливают радиоактивный йод в таком случае [146]. По данным Park и соавт., точность РСВТ в выявлении,

функционирующей остаточной ткани ЩЖ либо метастазов ВДРЩЖ препаратом  $I^{123}$  составила 83,6% и  $I^{131}$  92,6% [148].

Основное преимущество РСВТ-возможность оценки функциональной активности ткани. Функциональную значимость тиреоидного остатка оценивают так же по интенсивности накопления  $99mTc$ -пертехнетата. Накопление препарата более 1,1% в ложе ЩЖ после операции может свидетельствовать о большом объеме тиреоидного остатка [11]. Допустимый уровень накопления  $99mTc$ -пертехнетата в ложе ЩЖ до 1,7% от всего тела, при превышении значения, рекомендуется повторная операция либо радиойодоблация [26]. С целью определения топической локализации накопления радиофармпрепарата в исследуемой области применяется однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ). При повышенном уровне стимулированного ТГ и отсутствии накопления радиоактивного йода по данным РСВТ стоит исключить радиойодрефрактерный РЩЖ. До 10% клеток ВДРЩЖ ввиду дедифференцировки не накапливают радиофармпрепарат, что делает невозможным использование  $I^{131}$  в диагностических и терапевтических целях [13].

Для выявления очагов, нечувствительных к радиоактивному йоду в настоящее время используется ПЭТ/КТ с  $^{18}F$ ФДГ. Проникновение  $^{18}F$ ФДГ в клетки происходит посредством белков – переносчиков глюкозы (GLUT), которые экспрессируются на клетках ЩЖ, чаще всего при агрессивных вариантах РЩЖ. Наиболее частым показанием к ПЭТ/КТ с  $^{18}F$ ФДГ при ВДРЩЖ являются случаи с повышенным уровнем ТГ и отрицательным результатом РСВТ [127]. По данным Nahas и соавт. [139] чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении рецидива РЩЖ составила 66 %, специфичность 100 %. Weber и соавт. приводят данные о высокой чувствительности (93%) и специфичности (75%) ПЭТ/КТ с  $^{18}F$ ФДГ при диагностике рецидивов ВДРЩЖ [195].

Хоть УЗИ и является наиболее часто используемым методом диагностики рецидива РЩЖ, однако имеются ограничения ввиду неполного охвата шеи (заглоточное пространство или верхнее средостение). Согласно рекомендациям АТА 2015 в случаях объемной и распространенной рецидивной опухоли, при

подозрении на инвазию дыхательных путей и/или органов пищеварения рекомендовано выполнение КТ шеи с внутривенным контрастированием [86]. При выявлении рецидивной опухоли по данным УЗИ шеи необходимо выполнение КТ с внутривенным контрастированием с целью визуализации опухолевого узла, оценки его распространенности, инвазии в окружающие структуры и резектабельности. Kang и соавт. приводят данные о 55% чувствительности, 85,7% специфичности и 66,7% точности данного исследования [104]. Hong и соавт. [89] провели ретроспективное исследование с включением 193 пациентов с целью определения роли КТ в сочетании с УЗИ в диагностике рецидивов ВДРЩЖ. При сравнении диагностической эффективности получены данные о более высокой чувствительности КТ по сравнению с УЗИ 57,5% против 34,2%; специфичность при этом составила 85,9% против 87,5%. При комбинации двух методов исследования отмечено повышение чувствительности до 64,1%, однако со снижением специфичности до 78,4%. При использовании КТ были выявлены рецидивные узлы в ретрофарингеальной области и области верхнего средостения, не визуализируемые по данным УЗИ. Таким образом, при диагностике рецидивов РЩЖ необходимо выполнение также и КТ шеи с внутривенным контрастированием во избежание диагностических погрешностей УЗИ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика больных

Настоящее исследование основано на ретро- и проспективном анализе данных комплексного обследования и лечения 249 больных ВДРЦЖ. Все пациенты проходили лечение и наблюдались в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2005 по 2022 гг.

В исследование включено 149(59,8%) женщин и 100(40,2%) мужчин, средний возраст которых составил  $45,1 \pm 14,1$  лет и варьировал от 18 до 76 лет (медиана 44,9 года).

У 19 (7,6%) больных выявлено первично множественное злокачественное новообразование (ПМЗО), у всех – метакронный характер поражения (Таблица 3).

**Таблица 3** – Наличие злокачественного новообразования в анамнезе

	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	100	40,2	149	59,8	249	100
ПМЗО	5	5	14	9,4	19	7,6
Без ПМЗО	95	95	135	90,6	230	92,4

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 тиреодэктомиями и лимфодиссекциями различного объема и 64 (53,8 %) пациента с сохранной ЩЖ. Всем пациентам проводилась 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 ВДРЦЖ 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 (Таблица 4).

**Таблица 4** – Характеристика групп, включенных в анализ эффективности метода исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы

		Группы пациентов			Всего
		Основная	Контрольная 1	Контрольная 2	
Число пациентов		33	22	64	119
пол	муж	11(33,3%)	7(31,8%)	23(35,9%)	41(34,5%)
	жен	22(66,7%)	15(68,2%)	41(64,1%)	78(65,5%)
Возраст		42,8±15,5	47,6±15,0	46,5±14,9	45,7±15,1

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, из них 93(57,1%) женщины и 70(42,9%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 44,3±13,6 лет. Из 163 пациентов выполнено исследование ТАБ-ТГ в 33(20,2 %) случаях.

Так как в исследование включены пациенты, проходившие лечение за период с 2005 по 2022 гг, проведено рестадирирование согласно классификации Tumors, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го пересмотра, разработанной Американским объединенным комитетом по исследованию рака [51]. В момент установки диагноза к возрастной группе <55 лет относились 125(76,7%) больных

и  $\geq 55$  лет 38(23,3%). Распределение по возрасту больных, которым выполнено повторное хирургическое лечение представлено в таблице 5.

**Таблица 5** – Распределение пациентов группы лечения в зависимости от пола и возраста

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	70	42,9	93	57,1	163	100
До 30 лет	10	14,3	10	10,7	20	12,3
30-39	16	22,9	26	28,0	42	25,8
40-49	19	27,1	25	26,9	44	27,0
50-59	17	24,3	15	16,1	32	19,6
60-69	5	7,1	13	14,0	18	11,0
Старше 70	3	4,3	4	4,3	7	4,3
Средний возраст	43,2 $\pm$ 13,7		45,1 $\pm$ 13,6		44,3 $\pm$ 13,6	

Всего в группу лечения было включено 135(83%) пациентов с I стадией заболевания, 22(13%) пациента со II стадией заболевания и 6(4%) пациентов с III стадией (Таблицы 6–7).

**Таблица 6** – Распределение больных <55 лет в зависимости от стадии заболевания в группе лечения

Стадия	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	56	44,8	69	55,2	125	100
I	55	98,2	67	97	122	97,6
II	1	1,8	2	3	3	2,4

Такое распределение больных связано с тем, что большинство больных, включенных в исследование, относились к возрастной категории младше 55 лет (76,7%).

**Таблица 7** – Распределение больных  $\geq 55$  лет в зависимости от стадии заболевания в группе лечения

Стадия	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
		14	36,8	24	63,2	38
I	1	7,14	12	50	13	34,2
II	10	71,43	9	37,5	19	50
III	3	21,43	3	12,5	6	15,8

При оценке распространенности первичной опухоли у пациентов группы лечения выявлено, что у 81 (49,7%) пациента опухоль соответствовала критерию T1, у 46 (28,2%) пациентов – T2, у 25(15,3%) пациентов – T3 и у 11 (6,8%) – T4 (Таблица 8).

**Таблица 8** – Распространенность первичного опухолевого очага в группе лечения

Распространенность опухоли (T)	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
		70	43	93	57	163
T1a	11	15,7	23	24,7	34	20,9
T1b	20	28,6	27	29,0	47	28,8
T2	17	24,3	29	31,2	46	28,2
T3a	3	4,3	1	1,0	4	2,5
T3b	13	18,6	8	8,6	21	12,9
T4a	6	8,6	5	5,4	11	6,8

В группу лечения были включены пациенты с различными морфологическими типами и вариантами ВДРЦЖ. В подавляющем большинстве случаев отмечен ПРЦЖ- 145(89%), в 17(10,4%) случаях ФРЦЖ и лишь в 1 случае гюртлеклеточный РЦЖ (Таблица 9).

**Таблица 9** – Морфологические типы и варианты высокодифференцированного рака щитовидной железы в группе лечения

Морфологический вариант	Морфологический тип					
	Папиллярный (145)		Фолликулярный (17)		Гюртлеклеточный (1)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Классический	114	78,6	-	-	1	100
Папиллярная микрокарцинома	4	2,8	-	-	-	-
Вариант из высоких клеток	4	2,8	-	-	-	-
Диффузно-склерозирующий	7	4,8	-	-	-	-
Фолликулярный	14	9,7	-	-	-	-
Классический + Фолликулярный	2	1,4	-	-	-	-
Минимально инвазивный	-	-	10	58,9	-	-
Инкапсулированный ангиоинвазивный	-	-	3	17,6	-	-
Широкоинвазивный	-	-	4	23,5	-	-

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.

## 2.2 Методы исследования

При проведении исследования были использованы перечисленные ниже методы:

1. Физикальное обследование
2. Лабораторное исследование уровня ТГ, АТ-ТГ, паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальция в сыворотке крови

3. Ультразвуковое исследование шеи и органов брюшной полости
4. Тонкоигольная аспирационная биопсия
5. Исследование уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы
6. Фиброларингоскопия
7. Компьютерная томография шеи с внутривенным контрастированием
8. Рентгенография/компьютерная томография с внутривенным контрастированием органов грудной клетки

### **Лабораторное исследование (тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину)**

Определение вышеуказанных показателей проводили в клинической лаборатории радиоизотопной диагностики с группой *in vitro* диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Иммунорадиометрическое *in vitro* определение тиреоглобулина в сыворотке крови человека и смыве из пункционной иглы**

Технология, применяемая в системе иммунорадиометрического количественного определения, предполагает использование двух высокоафинных моноклональных АТ. Сигнальное АТ, меченное  $^{125}$ , связывается с эпитопом молекулы ТГ, которая отличается от молекулы, которая распознается биотин-захватывающим АТ. Два указанных АТ одновременно реагируют с антигеном (АГ), который содержится в стандартах и в исследуемых образцах, что приводит к образованию комплекса захватывающее АТ – АГ – сигнальное АТ, который также называется «сэндвич». Во время периода инкубации продолжительностью более 12 часов иммунный комплекс иммобилизуется на реакционной поверхности пробирок, покрытых стрептавидином. Затем реакционная смесь сливается, пробирки тщательно промываются с последующим определением радиоактивности в гамма-счетчике. Концентрация АГ прямо пропорциональна уровню радиоактивности в пробирках. Путем построения калибровочной кривой, в которой отражаются полученные значения в сравнении с серией калибраторов,

содержащих известное количество ТГ, может быть определена искомая концентрация ТГ в образцах .

### **Иммунорадиометрическое *in vitro* определение антител к тиреоглобулину в сыворотке крови, плазме человека и смыве из пункционной иглы**

Определение АТ-ТГ является анализом «сэндвичевого» типа. Во-первых, калибраторы и пробы инкубируют в пробирках с покрытием ТГ. Аутоантитела при наличии связываются с иммобилизованным ТГ. После этого инкубационные пробирки промывают и добавляют индикаторную добавку (меченый  $I^{125}$  белок А). После второй инкубации содержимое пробирок аспирируют таким образом, чтобы удалить несвязанный меченый  $I^{125}$  белок А. Связанную радиоактивность затем определяют на гамма-счетчике. Значения концентрации в пробах получают путем интерполяции с использованием стандартной кривой. Концентрация аутоантител в пробах прямо пропорциональна радиоактивности.

### **Ультразвуковое исследование шеи**

Положение пациента лежа на спине с подложенным валиком под плечи для лучшего доступа ко всем отделам шеи. Исследование шеи проводится с двух сторон от верхней апертуры грудной клетки снизу до уровня нижней челюсти сверху и наружных границ бокового треугольника шеи латерально. При исследовании выполняется осмотр подчелюстной и подбородочной областей, верхней, средней и нижней трети шеи (по ходу сосудисто-нервного пучка), латеральных отделов шеи с обзором бокового треугольника и аксессуарной зоны, надключичных зон, центральной зоны и щитовидной железы/ложе щитовидной железы.

### **Тонкоигольная аспирационная биопсия**

При выявлении по данным УЗИ увеличенных ЛУ, узловых образований в оставшейся доле ЩЖ или ложе ЩЖ выполнялась ТАБ. При наличии у пациента нескольких узловых образований пунктировали и проводили цитологическое исследование каждого из них. При выполнении ТАБ положение больного на спине с валиком под лопатками. ТАБ проводилась под УЗ-контролем с помощью

иглы 22-го калибра, присоединенной к одноразовому пластиковому шприцу объемом 20 мл, совершалось не менее 3-5 тракций. При попадании в канюлю шприца большого количества крови, проводилась повторная пункция во избежание недостоверных результатов. Образец, полученный после ТАБ, сразу же после аспирации наносился на предметные стекла и высушивался на воздухе. В дальнейшем предметные стекла направлялись в цитологическую лабораторию, где проводилось последующее окрашивание азур-эозином по методу Лейшмана. Цитологические препараты были исследованы несколькими цитологами. Результаты были разделены на три диагностические категории:

- 1) неинформативные или недиагностические: наличие клеток крови без эпителиальных клеток;
- 2) отрицательная цитология: наличие элементов ЛУ, без злокачественных эпителиальных клеток-реактивный лимфаденит;
- 3) положительная цитология – наличие клеток со злокачественными цитологическими характеристиками.

#### **Исследование уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы**

Данное исследование проводилось для диагностики рецидива ВДРЩЖ 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.

## **Компьютерная томография с внутривенным контрастированием шеи и органов грудной клетки**

С целью исключения отдаленных метастазов, оценки распространенности опухолевого процесса и его точной локализации выполнялась КТ с в/в контрастированием органов грудной клетки и шеи.

### **Фиброларингоскопия**

Оценку подвижности голосовых связок проводили путем проведения прямой ларингоскопии с использованием гибкого эндоскопа. Предоперационное исследование проводилось пациентам в случае предъявления жалоб на осиплость, поперхивание при глотании, затруднение дыхания после ранее выполненного хирургического лечения. Послеоперационная ларингоскопия проводилась в случае наличия данных симптомов после повторного оперативного вмешательства.

## **2.3 Методы лечения**

### **Хирургическое лечение**

При планировании хирургического лечения, накануне перед операцией выполнялась разметка рецидивных узлов под контролем УЗИ для более прецизионного их удаления. Разрез выполнялся с иссечением старого послеоперационного рубца. При локализации рецидива в паратрахеальной зоне и ложе ЩЖ особую сложность представляла рубцовая деформация и, соответственно, техническая сложность в визуализации возвратного гортанного нерва.

### **Рецидивы в центральной зоне и ложе щитовидной железы**

Кожные лоскуты отсепаровывались в сторону. Выполнялась мобилизация внутренней яремной вены и общей сонной артерии. Выделение и пересечение передних мышц шеи. Сопоставляя результаты ранее выполненной разметки, КТ и интраоперационной ревизии визуализировались рецидивные узлы. Выполнялась тщательная ревизия зоны оперативного вмешательства с целью визуализации

возвратного нерва, последний прослеживался до входа нерва гортань и сохранялся. С техническими сложностями ввиду высокого риска травматизации возвратного гортанного нерва тупым и острым путем выполнялось удаление рецидивных узлов с прилежащей жировой клетчаткой и последующей ревизией зоны оперативного вмешательства.

### **Регионарные рецидивы в области боковой клетчатки шеи**

Кожные лоскуты отсепаровывались в сторону. С техническими сложностями ввиду рубцовой деформации тканей выполнялась мобилизация грудино-ключично-сосцевидной мышцы, внутренней яремной вены и общей сонной артерии. Сопоставляя результаты ранее выполненной разметки, КТ и интраоперационной ревизии визуализировались рецидивные узлы. Тупым и острым путем выполнялось удаление рецидивных узлов с прилежащей жировой клетчаткой с последующей ревизией зоны оперативного вмешательства. При ранее выполненном нерадикальном и неадекватном первичном оперативном вмешательстве в области боковой клетчатки шеи выполнялась полноценная БЛД с удалением клетчатки в области IIА, IIВ, III, IV, VА, VВ уровней – СЛД (II, III, IV, V).

### **Радиойодтерапия**

Через месяц или позднее после повторного хирургического лечения части пациентов проводилась радионуклидная терапия  $I^{131}$  в условиях специализированного отделения радионуклидной терапии. С целью подготовки к РЙТ больные в течение 4-х недель соблюдали безйодную диету, а также отменяли прием препаратов левотироксина. Пациентам, с ранее выполненной КТ с внутривенным йодсодержащим контрастированием, РЙТ проводилась не ранее, чем через 2 месяца со дня введения контрастного вещества.

Пациентам, ранее получавшим курсы РЙТ в срок не более 1 года и отсутствием признаков отдаленного метастазирования после выполнения повторного хирургического вмешательства рекомендовалось динамическое наблюдение с последующим контрольным осмотром в НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина через 3 месяца. При контрольном обследовании пациентам выполнялось УЗИ шеи и оценка уровня ТГ, АТ-ТГ. При снижении либо стабильно низком

значении ТГ и АТ-ТГ, пациентам не проводился курс РЙТ, рекомендовалось динамическое наблюдение.

### **Супрессивная терапия препаратами левотироксина**

Всем пациентам после хирургического лечения назначалась супрессивная терапия препаратами левотироксина. Через 1-1,5 месяца с момента начала терапии выполнялся контроль уровня ТТГ, трийодтиронина и тироксина. Проводилась коррекция дозировки до достижения целевых значений ТТГ (0,1-0,5 мМЕ/л).

## **2.4 Статистическая обработка данных**

Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического и морфологического исследования были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены 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  $\chi^2$ . 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 и отрицательного результатов. Расчет статистических показателей осуществляли на основании полученных в ходе исследования результатов: истинно положительных и истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных. Истинно положительный результат (ИП) – результат, когда примененный метод позволил диагностировать заболевание, подтвержденное гистологическим исследованием или же результатами лечения. Истинно отрицательный результат (ИО) – когда по показателям примененной методики и гистологического исследования данных, свидетельствующих о наличии болезни, получено не было. Ложноположительный результат (ЛП) – ошибочно установленное заболевание. Ложноотрицательный результат (ЛО) – применяемая методика не позволяет диагностировать заболевание, подтвержденное гистологическим исследованием.

Клиническую эффективность диагностического метода определяли по общепринятым критериям:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \cdot 100 \% \quad (1)$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} \cdot 100 \% \quad (2)$$

$$\text{Общая точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ЛО} + \text{ИО} + \text{ЛП}} \cdot 100 \% \quad (3)$$

При этом чувствительность характеризует процент правильного выявления изучаемой патологии, общая точность – отношение числа правильных заключений о наличии или отсутствии данной патологии ко всем заключениям. Специфичность характеризует, в каком проценте метод позволяет правильно определить отсутствие патологического процесса.

Прогностическая ценность положительного результата отражает вероятность того, что обследуемое лицо, рассматриваемое как больной, действительно страдает этим заболеванием. Недостатком этого статистического показателя является его зависимость от частоты заболевания в группе.

$$\text{Прогностическая ценность положительного результата} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} \cdot 100 \% \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \text{Прогностическая ценность отрицательного результата} = & \quad (5) \\ \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО}) * 100\% & \end{aligned}$$

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3.1 Эффективность метода исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы при высокодифференцированном раке щитовидной железы**

Для оценки информативности метода ТАБ-ТГ включено 3 группы пациентов (n=119):

- основная группа – 33(27,7%) пациента с ранее выполненным хирургическим лечением в минимальном объеме тиреоидэктомии и рецидивом заболевания;

- 2 контрольные группы: группа 1 – 22(18,5%) пациента после тиреоидэктомии, без признаков рецидива;

- группа 2 – 64(53,8%) пациента с сохранной ЩЖ и подозрением на метастатическое поражение ЛУ шеи.

Всего по данным УЗИ были выявлены и пунктированы 145 образований у 119 пациентов с ВДРЩЖ. Во всех случаях выполнены исследования ТАБ и ТАБ-ТГ.

#### **3.1.1 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. Подозрительные в отношении рецидива образования

локализовались преимущественно в области боковой клетчатки шеи (60,8%) (Таблица 10).

**Таблица 10** – Распределение анализируемых очагов поражения по локализации в группе с удаленной щитовидной железой

Признак	Количество образцов (n=74)	
	Абс.	%
Ложе ЩЖ	7	9,5
ЛУ центральной зоны	22	29,7
ЛУ шеи справа	25	33,8
ЛУ шеи слева	20	27

По данным цитологического исследования в 32(43,2%) случаях отмечена положительная цитология; в 23(31,1%) – отрицательная и в 19(25,7%) случаях – неинформативный результат. При ТАБ-ТГ получены положительные результаты в 34(45,9%) случаях из 74. Послеоперационное гистологическое исследование образцов 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 (Таблица 11).

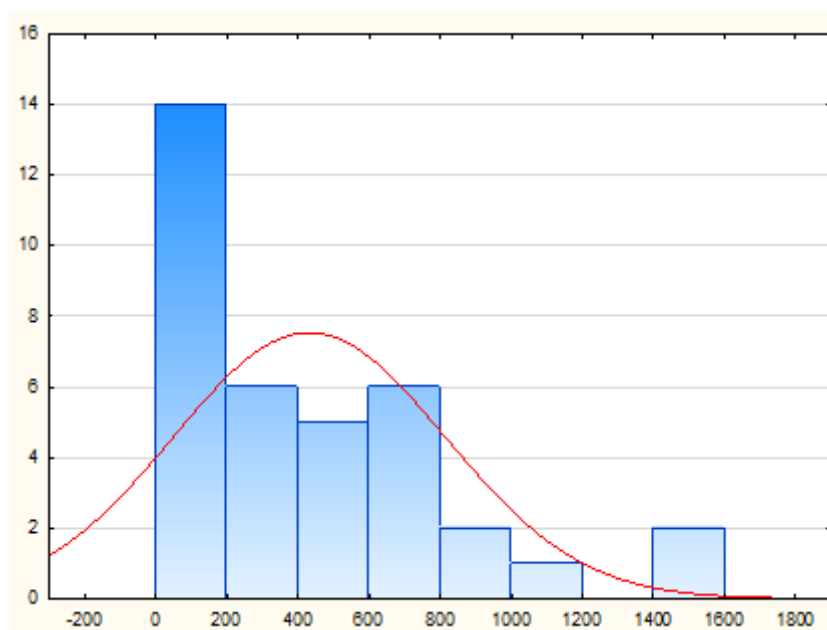
**Таблица 11** – Результаты исследований в группе с удаленной щитовидной железой

Признак	Количество образований (n=74)
Результат ТАБ	
Положительный	32(43,2%)
Отрицательный	23(31,1%)
Неинформативный	19(25,7%)
Результат ТАБ-ТГ	
Положительный	34(45,9%)
Отрицательный	40(54,1%)

Гистологическое исследование	
Выполнено:	53(71,6%)
Положительный	36(67,9%)
Отрицательный	17(32,1%)
Не выполнено	21(28,4%)

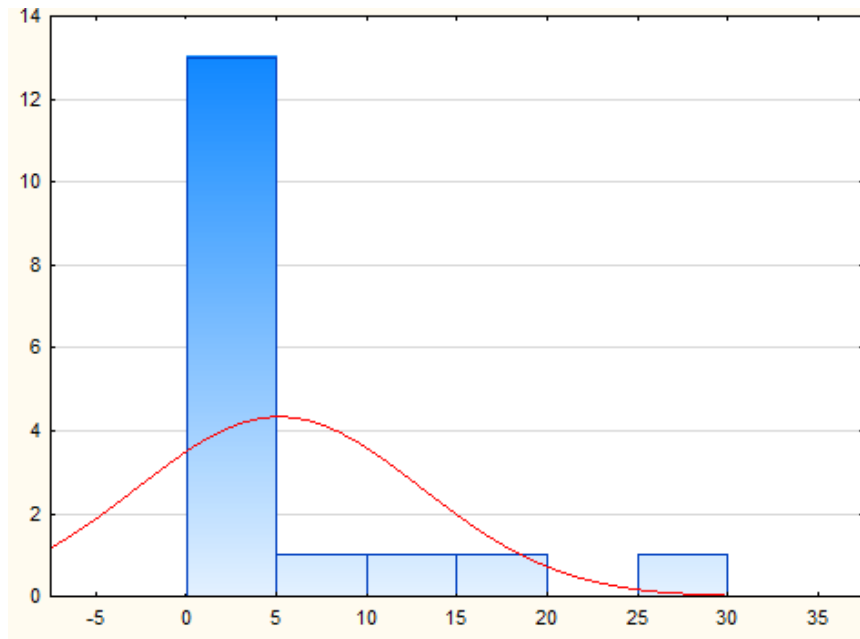
Концентрация ТГ в смывах для 74 образцов в среднем составила  $210,47 \pm 339,43$  (от 0,14 до 1538,7) нг/мл, медиана 23,05 [0,61;320,43]. Для 53 пациентов с результатами гистологического исследования данный показатель составил  $292,63 \pm 370,77$  (от 0,21 до 1538,70) нг/мл, медиана 132,70 [9,94;433,70].

В 34/36 случаях с положительным результатом ТАБ-ТГ и гистологического исследования медиана ТГ составила 344,15 [149,9;653,0] нг/мл (от 78,6 до 1538,7 нг/мл) (Рисунок 2).



**Рисунок 2** – Концентрация тиреоглобулина в смывах из пункционной иглы с подтвержденным регионарным рецидивом

В 16/17 случаев с отрицательным результатом ТАБ-ТГ и гистологического исследования медиана ТГ составила 0,94 [0,34;4,12] нг /мл (от 0,21 до 16,6 нг/мл) (Рисунок 3). Наличие метастатического поражения статистически значимо увеличивает показатели ТГ в смывах из пункционной иглы ( $p=0,0000001$ ).



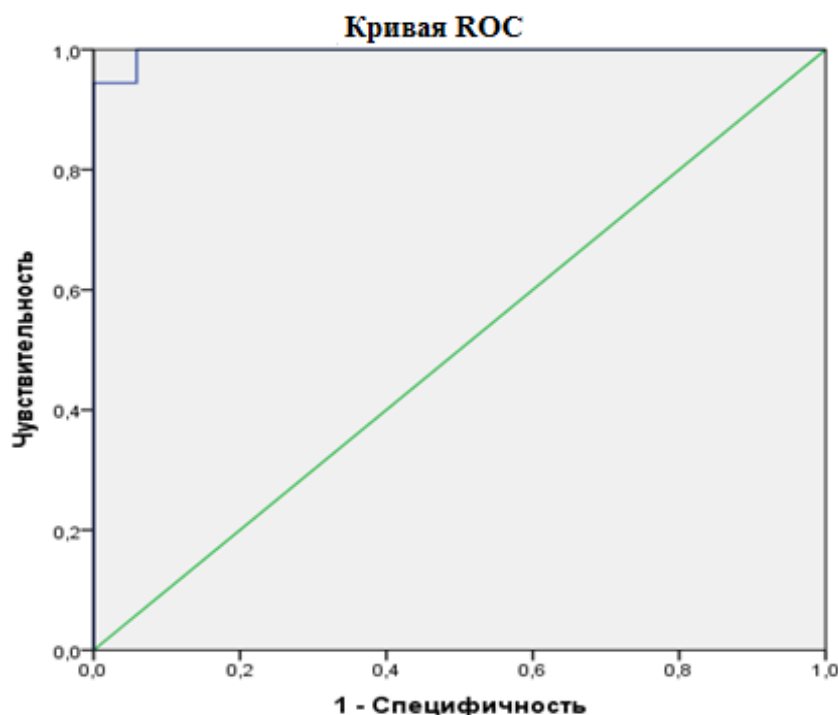
**Рисунок 3** – Концентрация тиреоглобулина в смывах из пункционной иглы при отсутствии регионарного рецидива

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 4).

По данным ТАБ-ТГ в 34(45,9%) случаях отмечены высокие значения ТГ ( $>53,25$  нг/мл), в 40(54,1%) низкий уровень ТГ ( $<53,25$  нг/мл). При сопоставлении результатов 3-х исследований, используя пограничное значение уровня ТГ (53,25 нг/мл) для 74 образований, получено:

– Из 34(45,9%) случаев выявления высокого уровня ТГ при ТАБ-ТГ в 24(70,6%) случаях отмечено совпадение результатов по данным ТАБ и п/о гистологического исследования о наличии поражения; в 6 случаях получен неинформативный результат ТАБ, по данным гистологического исследования соответствующий метастатическому поражению. В 4(11,8%) случаях по данным

ТАБ получен результат отрицательной цитологии, однако по данным гистологического исследования выявлено метастатическое поражение.



**Рисунок 4** – ROC-кривая исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в группе с удаленной щитовидной железой

В 2(6,25%) случаях из 34, у пациентов в анамнезе ПМЗО, полученные данные о высоком значении уровня ТГ в смыве из пункционной иглы позволили подтвердить метастазы ВДРЦЖ и исключить прогрессирование второго опухолевого образования.

– В 40(54,1%) случаях получены данные о низком уровне ТАБ-ТГ (<53,25 нг/мл) из них в 6(15%) случаях отмечено совпадение результатов по данным ТАБ и п/о гистологического исследования, подтверждающие отсутствие метастатического поражения. В 13(32,5%) случаях отмечены низкие значения ТГ в смыве из пункционной иглы в комбинации с отрицательным цитологией, что интерпретировано, как отсутствие рецидива и пациентам рекомендовано динамическое наблюдение.

В 13(32,5%) случаях отмечены низкие значения ТГ в смыве из пункционной иглы и неинформативный результат ТАБ, по данным п/о гистологического исследования в 5(38,5%) случаях поражения не выявлено, в 1(7,7%) случае поражение подтверждено.

В 8(20%) случаях отмечены низкие значения ТГ в смыве из пункционной иглы, а по данным ТАБ получены результаты, свидетельствующие о метастатическом поражении. В 5 из 8 случаев у пациентов в анамнезе ПМЗО, полученные данные о низком значении уровня ТГ в смыве из пункционной иглы позволили исключить метастазы ВДРЦЖ и подтвердить прогрессирование второго опухолевого образования. В 1 случае из 8 отмечено совпадение по результатам ТАБ и п/о гистологического исследования о наличии метастатического поражения. В 1 случае у пациента в анамнезе радиойодрефрактерный РЦЖ и пациент находился в процессе терапии ингибиторами протеинкиназы, полученные данные о низком уровне ТГ в смыве из пункционной иглы и метастатического поражения по данным ТАБ интерпретировано как прогрессирование/рецидив заболевания, пациенту рекомендовано динамическое наблюдение. В 1 случае, интерпретированного по данным ТАБ как метастатическое поражение, по данным п/о гистологического исследования подтверждения не получено (Таблица 12).

**Таблица 12 – Информативность методов исследования**

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 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. В 19(25,7%) 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 с последующим цитологическим исследованием.

При исследовании эффективности методов ТАБ и ТАБ-ТГ отмечено преимущество метода ТАБ-ТГ проявляющееся в повышении чувствительности до 94,4% и двукратное повышение специфичности до 100% (Таблица 13).

Из 96 оперированных пациентов у 11(11,5%) диагностировано ПМЗО. При анализе суммарной информативности метода ТАБ-ТГ и ТАБ руководствовались правилом: ответ считали положительным, если есть результаты хотя бы одного из методов и диагноз «ЗНО» установлен хотя бы одним из них. При наличии ПМЗО за основу брали результат ТАБ-ТГ, т.к. цитологическое исследование не уточняет органопринадлежность.

**Таблица 13** – Сравнительная характеристика данных исследований

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	NPV, %	PPV, %
ТАБ	86,2	50,0	75,6	60,0	80,6
ТАБ-ТГ	94,4	100	96,2	89,5	100
ТАБ+ТАБ-ТГ	97,2	100	98,1	94,4	100

При анализе суммарной информативности сочетания двух методов исследования (ТАБ+ТАБ-ТГ) чувствительность и специфичность составили, 97,2 и 100 %, соответственно.

Уровни АТ-ТГ в сыворотке крови в группе с оперированной ЩЖ были определены у 59 пациентов, у 18(30,5%) из них показатель был выше референсных значений (АТ-ТГ+) и у 41(69,5%) пациента уровни АТ-ТГ находились в пределах нормальных значений (АТ-ТГ-). Уровни ТГ в смывах статистически значимо не отличались между пациентами группы АТ-ТГ+ и

группы АТ-ТГ ( $p=0,205$ ) – и составляли соответственно  $221,91 \pm 322,08$  (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]. Таким образом, уровень АТ-ТГ в сыворотке не влияет на уровень ТГ в смыве из пункционной иглы. Корреляционный анализ отвергает наличие взаимосвязи уровня АТ-ТГ в сыворотке крови и уровня ТГ в смыве из пункционной иглы ( $R=0,08$ ,  $p=0,421$ ).

В приложении представлен лечебно-диагностический алгоритм, применяемый при выявлении признаков рецидива ВДРЦЖ.

### **3.1.2 Роль метода исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике регионарных метастазов высокодифференцированного 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 (Таблица 14).

**Таблица 14** – Распределение анализируемых очагов поражения по локализации в группе с сохранной щитовидной железой

Признак	Количество образцов (n=71)	
	Абс.	%
ЛУ центральной зоны	16	22,5
ЛУ шеи справа	29	40,8
ЛУ шеи слева	26	36,6

По данным ТАБ отмечено одинаковое распределение между отрицательной и положительной цитологией – 31(43,6%); в 9(12,68%) случаях получен неинформативный результат (Таблица 15). Чувствительность и специфичность метода ТАБ составили 88,5 % и 56,3%, соответственно.

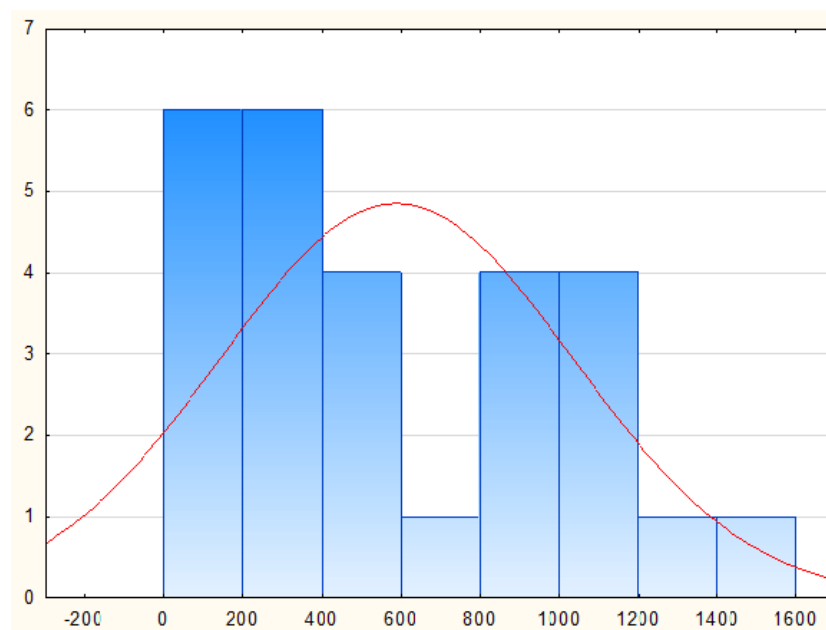
Послеоперационное гистологическое исследование образцов проведено в 43(60,6%) случаях из 71(38 пациентам из 64), из них в 27(62,8%) случаях подтверждено наличие метастатического поражения. Ввиду отсутствия признаков метастатического поражения ЛУ 26 пациентам из 64 рекомендовано хирургическое лечение 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.

**Таблица 15** – Результаты исследований в группе с сохранной щитовидной железой

Признак	Количество образцов (n=71)
Результат ТАБ	
Положительный	31(43,66 %)
Отрицательный	31(43,66 %)
Неинформативный	9(12,68%)
Результат ТАБ-ТГ	
Положительный	33(46,5%)
Отрицательный	38(53,5%)
Гистологическое исследование	
Выполнено:	43(60,6%)
Положительный	27(62,8%)
Отрицательный	16(37,2%)
Не выполнено	28(39,4%)

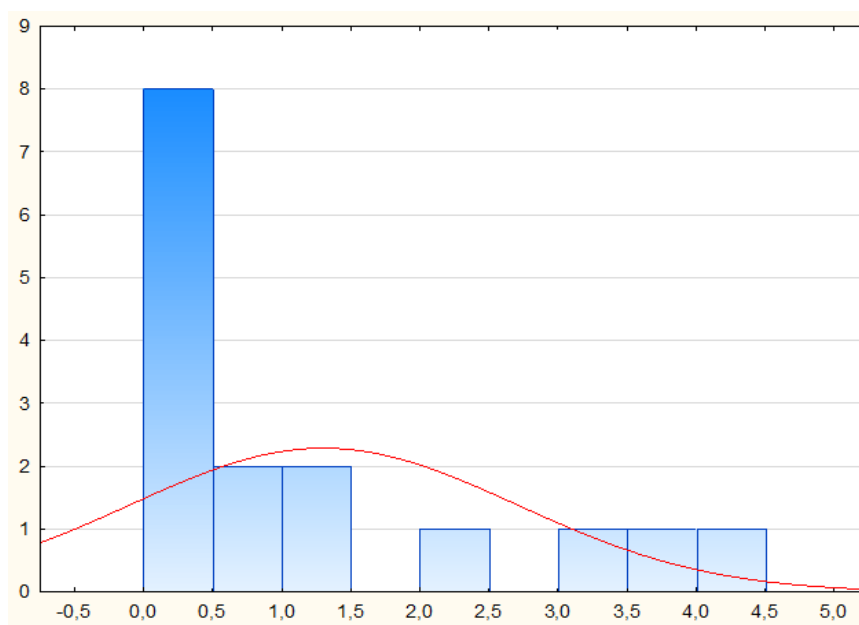
Для 43 пациентов с результатами гистологического исследования концентрация ТГ в смывах в среднем составила  $367,5 \pm 451,1$  (от 0,18 до 1426,4) нг/мл, медиана 162,8 [1,06;688,1]. Распределение показателя отличается от нормального (критерий Колмогорова Смирнова  $d=0,23125$ ,  $p<0,05$ ; вероятность Лилиефорса  $p<0,01$ , критерий Шапиро-Уилка  $W=0,79196$ ,  $p<0,0001$ ), поэтому далее будем представлять его в виде медианы и квартилей.

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) (Рисунок 5).



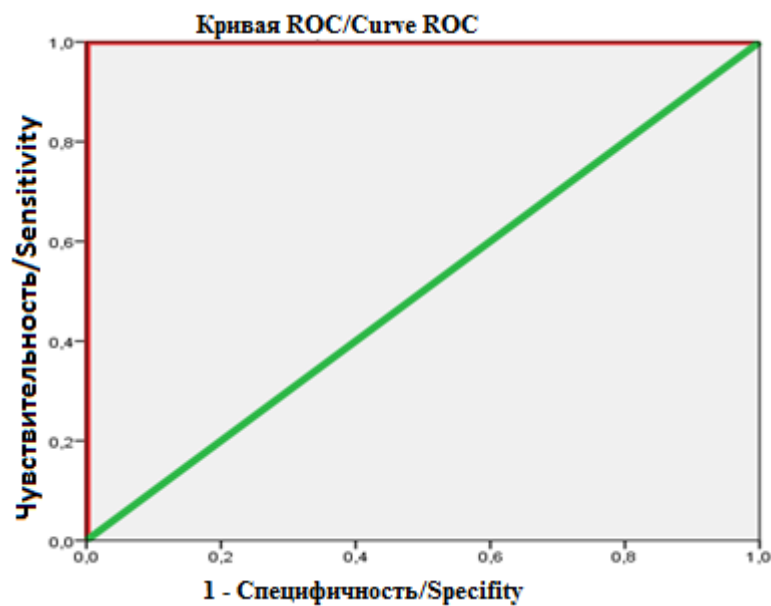
**Рисунок 5** – Концентрация тиреоглобулина в смывах из пункционной иглы с подтвержденным метастатическим поражением

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) (Рисунок 6). Наличие метастатического поражения статистически значимо увеличивает показатели ТГ в смывах из пункционной иглы ( $p < 0,001$ ).



**Рисунок 6** – Концентрация тиреоглобулина в смывах из пункционной иглы при отсутствии метастатического поражения

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 7).



**Рисунок 7** – ROC-кривая исследования уровня тиреоглобулина в смыве пункционной иглы

По данным ТАБ-ТГ в 33(46,5%) случаях отмечены высокие значения ТГ (>7,4 нг/мл), в 38 (53,5%) низкий уровень ТГ (<7,4 нг/мл). При сопоставлении результатов 3-х исследований, используя пограничное значение уровня ТГ (7,4 нг/мл) для 71 образца, получено (Таблица 16):

- Из 33 случаев выявления высокого уровня ТГ при ТАБ-ТГ (>7,4 нг/мл) в 23(69,7%) случаях отмечено совпадение результатов ТАБ и п/о гистологического исследования о наличии метастатического поражения; в 1(3%) случае получен неинформативный результат ТАБ, по данным гистологического

исследования соответствующий поражению. В 9 случаях по данным ТАБ получен результат отрицательной цитологии, из них по данным гистологического исследования в 3 случаях отмечено метастатическое поражение, в 6 случаях гистологическое исследование не выполнено.

У 1 из 33 у пациентов в анамнезе ПМЗО, полученные данные о высоком значении уровня ТГ при ТАБ-ТГ позволили подтвердить метастазы ВДРЦЖ и исключить прогрессирование второго опухолевого образования.

**Таблица 16** – 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 38(53,5%) случаях получены данные о низком уровне ТАБ-ТГ (<7,4 нг/мл) из них в 9 случаях отмечено совпадение результатов по данным ТАБ и п/о гистологического исследования, подтверждающие отсутствие метастатического поражения. В 13 случаях отмечены низкие значения ТГ в смыве из пункционной иглы в комбинации с отрицательной цитологией, что интерпретировано, как отсутствие метастатического поражения. В 8 случаях отмечены низкие значения ТГ в смыве из пункционной иглы и неинформативный результат ТАБ, что интерпретировано, как отсутствие метастатического поражения.

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 в анамнезе ПМЗО, полученные данные о низком значении уровня ТГ в смыве из пункционной иглы позволило исключить метастазы

ВДРЦЖ и подтвердить прогрессирование второго опухолевого образования, что так же подкреплено результатом п/о гистологического исследования.

Таким образом, чувствительность, специфичность метода ТАБ-ТГ составили 100% (Таблица 17).

**Таблица 17** – Сравнительная характеристика данных методов исследования

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	NPV*, %	PPV**, %
ТАБ	88,5	56,3	76,2	75,0	76,7
ТАБ-ТГ	100	100	100	100	100
ТАБ+ТАБ-ТГ	100	100	100	100	100

При анализе суммарной информативности сочетания двух методов исследования (ТАБ+ТАБ-ТГ) чувствительность и специфичность составили 100%, соответственно. Повышение эффективности комбинированного метода диагностики отмечена за счет исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов в отношении ВДРЦЖ по данным ТАБ.

Уровни АТ-ТГ в сыворотке крови были определены у 45 пациентов, из которых у 13 этот показатель был выше референсных значений (АТ-ТГ +) и у 32 пациентов уровни АТ-ТГ находились в пределах нормальных значений (АТ-ТГ-). Уровни ТГ в смывах статистически значимо не отличались между пациентами группы АТ-ТГ+ и группы пациентов АТ-ТГ- и составляли соответственно 3,9 [0,47;39,9] нг/мл против 12,3 [0,57;294,8]. Из чего следует вывод о том, что уровень АТ-ТГ в сыворотке не влияет на уровень ТГ в смыве из пункционной иглы.

### **Клинические случаи**

Мы хотим продемонстрировать ряд клинических случаев, демонстрирующих диагностическую эффективность метода ТАБ-ТГ:

Пациентка А., 46 лет, обратилась в клинику НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина с диагнозом ПМЗО: 1) Рак правой молочной железы Т3N1M0 IIIA стадия. Состояние после комплексного лечения в 2016г. 2) Папиллярный рак

щитовидной железы T2N0M0 I стадия. Состояние после хирургического лечения в 2005г. При плановом комплексном обследовании выявлены увеличенные ЛУ шеи с двух сторон. По данным УЗИ: в обеих надключичных областях определяются множественные гипоэхогенные ЛУ размерами до 1,5x1,0см, с неровными контурами. Выполнена ТАБ, по данным цитологического исследования – метастатическое поражение, без дополнительного уточнения. С целью дифференциальной диагностики выполнено исследование ТАБ-ТГ, уровень ТГ составил 0,6 нг/мл. Полученные результаты позволили исключить прогрессирование ВДРЩЖ. Пациентке выполнена открытая биопсия ЛУ шеи слева, по данным послеоперационного гистологического исследования- ЛУ с метастазом инфильтративного протокового рака молочной железы. В дальнейшем проведено лечение в соответствии с международными рекомендациями лечения рака молочной железы.

Следующий клинический случай – Пациентка Б., 34 лет отметила наличие опухолевого образования в области шеи слева. Обратилась к врачу по месту жительства. По данным КТ выявлено жидкостное образование боковой поверхности шеи слева, вероятно, боковая киста шеи. Рекомендовано хирургическое лечение в объеме удаление боковой кисты шеи. Пациентка обратилась в клинику НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина для консультации. По данным УЗИ: в левой доле в области верхнего полюса определяется узловое образование изоэхогенной структуры с микрокальцинатами в структуре размером 0,95 см в диаметре, рядом узел 0,3 см. В мягких тканях шеи слева, кнаружи от общей сонной артерии и яремной вены, определяется жидкостное образование с неоднородным содержимым, с перегородками и с густым осадком, размером 3,7x1,9x6,4см, с единичным кровотоком в области перегородок. Выполнена ТАБ узлового образования левой доли ЩЖ, по данным цитологического исследования – зоб коллоидный. Выполнена ТАБ кистозного образования шеи с последующим цитологическим исследованием и определением уровня ТГ в смыве из пункционной иглы. По данным цитологического исследования- в полученном материале элементы крови, макрофаги, коллоид. Эпителиальные элементы

отсутствуют. Элементов лимфоузла не обнаружено. Цитологическая картина кистозно-коллоидного содержимого. Подобная цитологическая картина не позволяет исключить метастаз. Уровень ТГ по данным ТАБ-ТГ составил 117 нг/мл. С учетом результатов комплексного обследования установлен диагноз: С73 Рак щитовидной железы с метастазами в ЛУ шеи слева. Выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомия, ЦЛД, СЛД (II,III,IV,V). По результатам послеоперационного гистологического исследования: ткань ЩЖ с узлом ПРЩЖ (классический вариант) до 2,5 мм, прорастающего капсулу ЩЖ, с сосудистой инвазией. В клетчатке шеи 1 кистозно-измененный метастаз ПРЩЖ размерами 5,5x3x2 см. В дальнейшем пациентке рекомендовано проведение РЙТ.

### **3.2 Регионарные рецидивы высокодифференцированного рака щитовидной железы**

Из 163 пациентов, которым выполнялось повторное хирургическое вмешательство, у 128(78,5%) выявлены регионарные рецидивы различных локализаций. В 72(56,3%) случаях из 128 у пациентов наблюдались изолированные метастазы в центральной зоне; в 41(32%) случае исключительно в области боковой клетчатки шеи; в 15(11,7%) случаях метастазы в области боковой и центральной клетчатки шеи.

#### **3.2.1 Регионарные рецидивы высокодифференцированного рака щитовидной железы в области центральной клетчатки шеи**

В анализ нами включено 2 группы пациентов:

– 1-я группа включает пациентов, которым ранее выполнено хирургическое лечение различного объема без центральной лимфодиссекции. В период динамического наблюдения у данных пациентов выявлены метастатические узлы в центральной зоне (n=55);

– 2-я группа включает пациентов, которым ранее выполнено хирургическое лечение с включением центральной лимфодиссекции и в период динамического наблюдения выявлены регионарные рецидивы в центральной зоне (n=32).

В 1-ой группе 80% больных младше 55 лет. В 7(12,7%) случаях из 55 при первичном обращении в ЛПУ был установлен диагноз «зоб» и пациентам выполнено оперативное вмешательство различного объема без ЦЛД. С целью оценки адекватности первичного хирургического лечения выполнено исследование распространенности первичной опухоли: распространенность T1-T2 выявили у 45(81,8%) больных; T3-T4 у 10(18,2%) больных (Таблица 18).

**Таблица 18** – Распространенность первичной опухоли у пациентов с регионарным рецидивом в области центральной клетчатки шеи (n=87)

Характеристика		Группы			
		без ЦЛД ранее (n=55)		с ЦЛД ранее (n=32)	
		Абс.	%	Абс.	%
Распространенность первичной опухоли (Т)	T1a	13	23,6	10	31,3
	T1b	16	29,1	9	28,1
	T2	16	29,1	8	25
	T3a	1	1,8	-	-
	T3b	8	14,5	1	3,1
	T4a	1	1,8	4	12,5

При распространенности первичной опухоли T3-T4 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 T1-T2(p=0,035), данные результаты могут быть связаны с несовершенством предоперационной диагностики и недостаточным вниманием к интраоперационной ревизии центральной зоны при опухолевом поражении T1-T2.

У 31(56,4%) пациента при первичном лечении не было отмечено метастатического поражения ЛУ шеи по данным пред- и интраоперационного исследования (Таблица 19). В ходе динамического наблюдения у всех выявлены метастазы в центральной зоне, из них у 2 больных отмечено также прогрессирование в виде метастатического поражения ЛУ боковой клетчатки шеи.

В 24(43,6%) случаях при первичном лечении у пациентов было отмечено метастатическое поражение боковой клетчатки шеи и не было выявлено увеличенных ЛУ в центральной зоне. Данным пациентам выполнены тиреоидэктомии с боковыми лимфодиссекциями без ЦЛД, из них 2 больным выполнены двусторонние БЛД. 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.

**Таблица 19** – Статус лимфатических узлов у пациентов с регионарным рецидивом в области центральной клетчатки шеи (n=87)

Характеристика		Группы			
		без ЦЛД ранее (n=55)		с ЦЛД ранее(n=32)	
		Абс.	%	Абс.	%
Статус ЛУ при первичном лечении (N)	N0	31	56,4	7	21,9
	N1a	-	-	14	43,7
	N1b	24	43,6	11	34,4

РЙТ после первичного лечения была проведена 27(49,1%) пациентам: 18(66,7%) проведен 1 курс РЙТ; 7(25,9%) – 2 курса и 2(7,4%) проведено 4 курса. При оценке влияния факта проведения РЙТ у данной группы пациентов на риск развития регионарного рецидива в области центральной клетчатки шеи различия были статистически незначимы ( $p=0,277$ ). Таким образом, риск появления регионарных метастазов в центральной зоне у данных пациентов не зависел от проведения РЙТ.

Во 2-й группе было 75% больных младше 55 лет. В 27(84,4%) случаях регионарного рецидива в области центральной клетчатки шеи, после ранее

выполненной ЦЛД, отмечена распространенность первичной опухоли T1-T2 и в 5(15,6%) случаях T3-T4.

В этой 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.

В 11(34,4%) случаях при первичном хирургическом лечении выполнено оперативное вмешательство в области первичного опухолевого очага, центральные и боковые лимфодиссекции, у 6(54,5%) из них регионарный рецидив выявлен так же и в области боковой клетчатки шеи.

РЙТ после первичного лечения в данной группе пациентов была проведена 20(62,5%) больным: 17(85%) больным проведен 1 курс РЙТ; 2(10%) – 2 курса и 1(5%) проведено 3 курса. Влияния факта проведения РЙТ у данной группы пациентов на риск развития регионарного рецидива в области центральной клетчатки шеи не отмечено ( $p=0,481$ ).

У пациентов обеих групп преимущественно отмечен ПРЦЖ достигая 89%(77) случаев, в 10%(9) ФРЦЖ и в 1(1%) случае отмечен гюртлеклеточный РЦЖ. Распределение морфологических типов и вариантов РЦЖ представлено в таблице 20.

При оценке влияния морфологического типа и варианта ВДРЦЖ на риск развития регионарных рецидивов в центральной зоне статистической значимости не выявлено ( $p>0,05$ ).

**Таблица 20** – Морфологические типы и варианты рака щитовидной железы у пациентов с регионарным рецидивом в области центральной клетчатки шеи (n=87)

Морфологический тип	Морфологический вариант	Группы	
		без ЦЛД ранее (n=55)	с ЦЛД ранее (n=32)
Папиллярный		49(89,1%)	28(87,5%)
	классический	42(85,7%)	21(75%)
	папиллярная микрокарцинома	1(2,0%)	1(3,6%)
	из высоких клеток	1(2,0%)	-
	диффузно-склерозирующий	-	2(7,1%)
	фолликулярный	5(10,2%)	3(10,7%)
	классический+ фолликулярный	-	1(3,6%)
Фолликулярный		5(9,1%)	4(12,5%)
	минимально инвазивный	2(40%)	3(75%)
	широкоинвазивный	-	-
	инкапсулированный ангиоинвазивный	3(60%)	1(25%)
Гюртлеклеточный		1(1,8%)	-

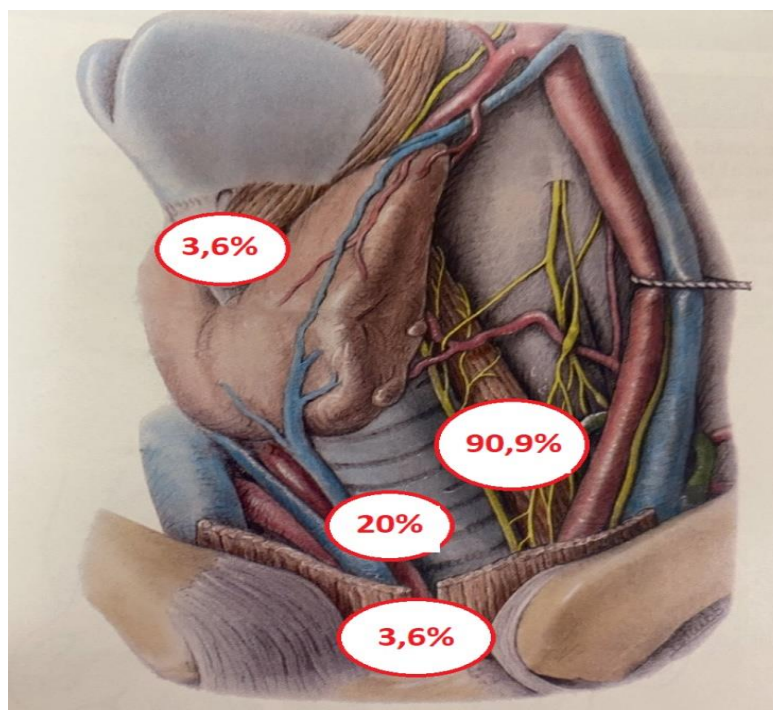
Нами выполнена оценка характеристик первичной опухоли и их влияния на риск развития регионарного рецидива в области центральной клетчатки шеи у данных пациентов (Таблица 21). Для выявления прогностически значимых факторов, влияющих на частоту развития регионарного рецидива в центральной зоне, мы провели однофакторный регрессионный анализ, учитывающий силу воздействия на развитие рецидива каждого фактора в отдельности. В результате исследования статистически значимых факторов не выявлено.

**Таблица 21** – Характеристики первичной опухоли у пациентов с регионарным рецидивом в области центральной клетчатки шеи (n=87)

Признак	без ЦЛД ранее (n=55)		с ЦЛД ранее (n=32)		Всего (n=87)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мультифокальность поражения	10	18,2	12	37,5	22	25,3

Раковые эмболы в сосудах	-	-	7	21,9	7	8,0
Инвазия в ткань ЦЖ	4	7,3	5	15,6	9	10,3
Инвазия в капсулу ЦЖ	14	25,4	11	34,4	25	28,7
Инвазия в жировую клетчатку	10	18,2	6	18,75	16	18,4
Экстатиреоидное распространение (макроскопическое)	9	16,4	4	12,5	13	14,9
Сосудистая инвазия	3	5,4	9	28,1	12	13,8

При оценке локализации метастатических узлов у 1-ой группы пациентов (без ЦЛД ранее) наиболее часто поражаемой зоной являлась паратрахеальная область (Рисунок 8).



**Рисунок 8** – Частота поражения лимфатических узлов у пациентов с регионарным рецидивом в группе 1 (без центральной лимфодиссекции ранее)

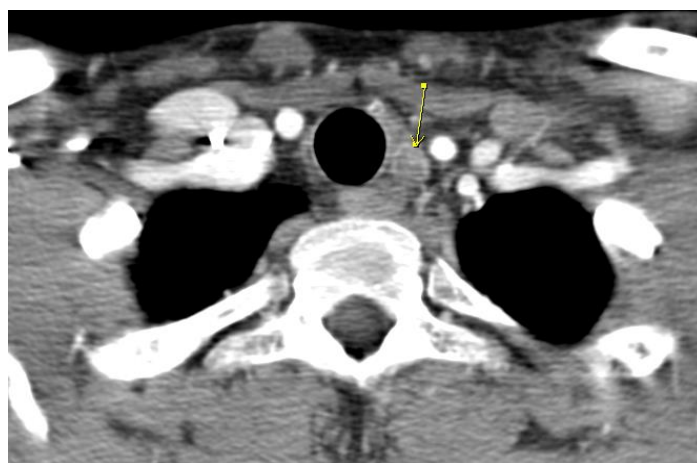
Изолированное поражение паратрахеальных ЛУ отмечено в 42(76,4%) случаях, при этом в 83% одностороннее поражение. У 9 пациентов были также поражены другие ЛУ центральной группы: пара- и претрахеальные у 5(9,1%) пациентов; пара-, претрахеальные и ЛУ передне-верхнего средостения у 1(1,8%);

претрахеальные и ЛУ передне-верхнего средостения в 1(1,8%) случае и в 2(3,6%) случаях поражение паратрахеальных и предгортанных ЛУ. У 4(7,3%) пациентов выявлено метастатическое поражение претрахеальных ЛУ (Таблица 22).

**Таблица 22** – 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

Полученные данные о высокой частоте развития регионарного рецидива в области паратрахеальной клетчатки являются аргументом в пользу необходимости более тщательной ревизии именно данной области, так как поражение ЛУ других зон выявляются значительно реже (Рисунок 9).



**Рисунок 9** – Компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Метастатический узел на уровне I–III кольца трахеи размерами до 1,1 × 0,7 см (отмечен стрелкой)

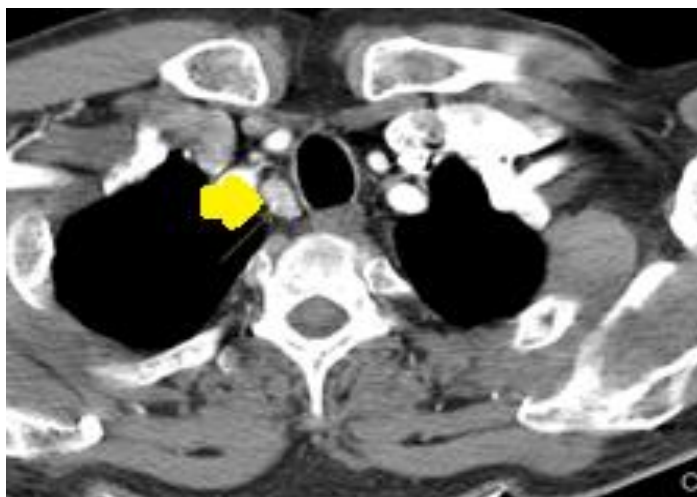
У 10 пациентов отмечено двустороннее поражение паратрахеальных ЛУ. При анализе клинико-морфологических характеристик размеры опухолевого узла варьировали от 0,9 до 3,4 см; в 9 (90%) случаях статус ЛУ при первичном лечении был N0; в 1(10%) случае отмечено мультифокальное поражение и в 2(20%) случаях макроскопическое экстрапиреоидное распространение. Не выявлены факторы, играющие значимую роль в двустороннем поражении ЛУ центральной клетчатки шеи.

Анализируя группу пациентов с ранее выполненной ЦЛД, стоит уточнить объем лимфодиссекции и локализацию регионарного рецидива.

В 18(56,25%) случаях из 32 была выполнена односторонняя ЦЛД и у 4 пациентов из них выявлен регионарный рецидив в области центральной и боковой клетчатки шеи. В 7(39%) случаях регионарный рецидив выявлен в ранее оперированной паратрахеальной зоне, при этом в 1(5,5%) случае отмечено поражение так же претрахеальных ЛУ и в 1(5,5%) случае поражение ЛУ передне-верхнего средостения. В 3(16,7%) случаях отмечено изолированное поражение претрахеальных ЛУ и в 4(22,2%) случаях поражение ЛУ в ранее неоперированной паратрахеальной зоне. В 2(11,1%) случаях отмечено поражение ранее оперированной паратрахеальной и контрлатеральной зоны; аналогичное распределение отмечено относительно предгортанных ЛУ.

При распространенности первичной опухоли T4, мультифокальном поражении и двустороннем метастатическом поражении ЛУ боковой клетчатки шеи 4 пациентам была выполнена только односторонняя ЦЛД.

В 14(43,75%) случаях из 32 выполнена двусторонняя ЦЛД, в 1 случае также выявлен регионарный рецидив в области боковой клетчатки шеи. При оценке локализации регионарного рецидива в 7(70%) случаях отмечено изолированное поражение ЛУ паратрахеальной зоны (Рисунок 10). В 3(30%) случаях выявлено мультизональное поражение: в 1 случае ЛУ пара-, претрахеальной зоны и передне-верхнего средостения; и в 2 случаях пара- и претрахеальные ЛУ.



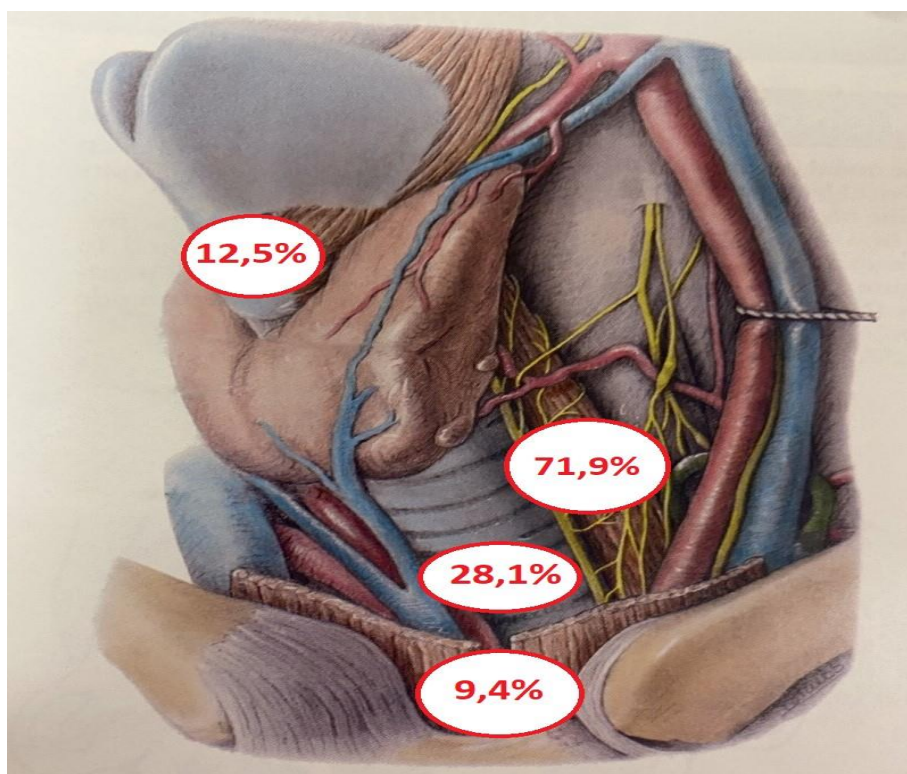
**Рисунок 10** – Компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Метастатический узел в паратрахеальной области размерами до  $1,8 \times 1,0$  см (отмечен стрелкой)

У 2(14,3%) пациентов регионарный рецидив был выявлен в предгортанной области. Изолированное поражение претрахеальной зоны отмечено в 1(7,1%) случае и двузональное поражение ЛУ передне-верхнего средостения и претрахеальной зоны в 1(7,1%) случае.

По результатам исследования регионарные рецидивы в области ЛУ передне-верхнего средостения выявлялись лишь в 3(9,4%) случаях, что объясняется фактом того, что метастазы в этой зоне при первичном лечении выявляются реже, чем в области VI уровня ЛУ. Наиболее поражаемой зоной после выполненной ЦЛД является паратрахеальная (71,9%), реже отмечено поражение ЛУ претрахеальной и предгортанной областей (Рисунок 11).

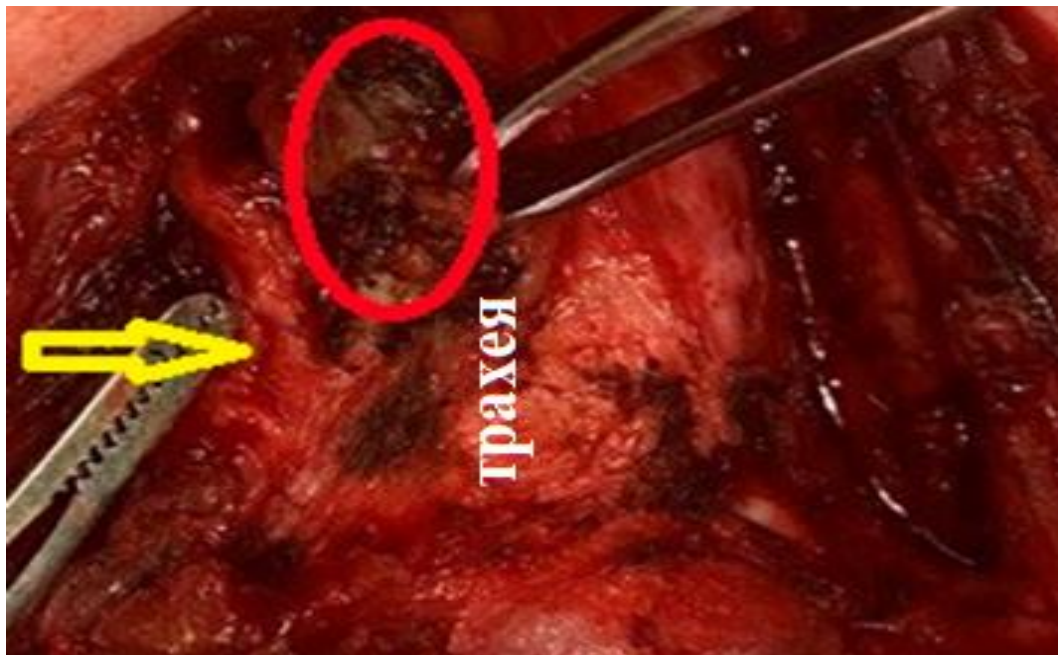
В соответствии с системой стратификации риска развития рецидива (АТА 2015) все 87 пациентов по результатам первичного лечения были распределены на группы низкого – 38(43,7%), умеренного – 30(34,5%) и высокого риска – 19(21,8%). Несмотря на отношение к группе низкого и умеренного риска регионарный рецидив развился у данных пациентов чаще, чем в группе высокого 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.



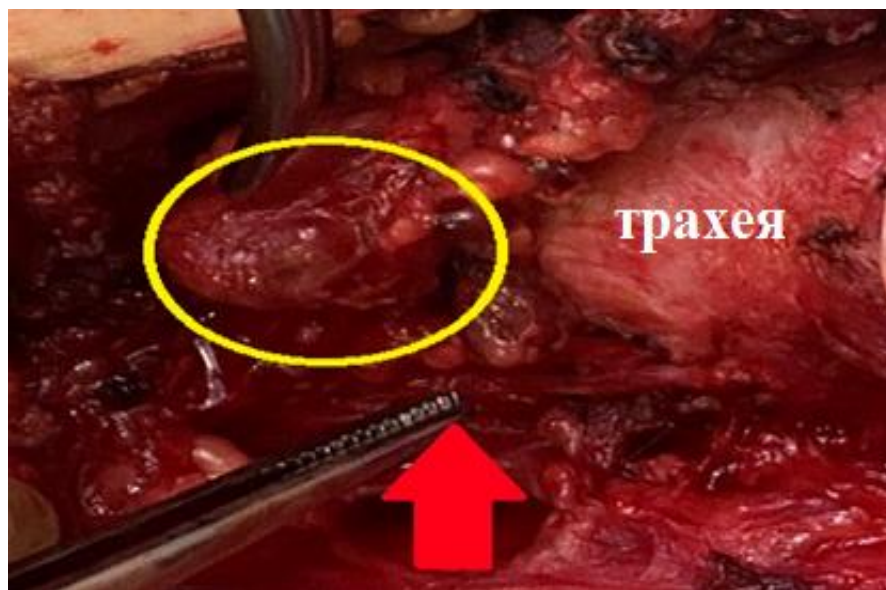
**Рисунок 11** – Частота поражения лимфатических узлов у пациентов с регионарным рецидивом в группе 2 (с центральной лимфодиссекции ранее)

При выполнении ЦЛД часто допускаются ошибки и вместо полноценного удаления центральной клетчатки с пре- и паратрахеальными, предгортанными, парашитовидными ЛУ, ЛУ расположенными в трахеопищеводной борозде и околопищеводными ЛУ удаляют лишь ЛУ над возвратными гортанными нервами. При выполнении ЦЛД хирурги с целью сохранения парашитовидных желез стремятся обойти данные области, в том числе не выполняя лимфодиссекцию вокруг возвратного гортанного нерва ввиду высокого риска его травматизации, что и приводит к большому количеству рецидивов в этой области. В результате этого в 19% регионарный рецидив в паратрахеальной области локализовался в зоне входа возвратного гортанного нерва в гортань и до 50% по ходу нерва (Рисунок 12).



**Рисунок 12** – Интраоперационный вид раны. Метастатические узлы, расположенные по ходу возвратного гортанного нерва и в зоне входа нерва в гортань (возвратный гортанный нерв отмечен желтой стрелкой, узлы – красным овалом)

В 31% случаев метастатические узлы были расположены между стенкой трахеи и возвратным гортанным нервом (Рисунок 13).



**Рисунок 13** – Интраоперационный вид раны. Метастатический узел, расположенный под возвратным гортанным нервом (возвратный гортанный нерв отмечен стрелкой, рецидивный узел– желтым овалом)

Наличие метастатических узлов после выполненного ранее хирургического лечения являются причиной выполнения повторной операции, которая несет в себе как риски послеоперационных осложнений, так и дополнительную психологическую нагрузку на пациента. В группе 1 (без ЦЛД ранее) после первичного хирургического лечения выявлены преходящие специфические послеоперационные осложнения в 2(3,6%) случаях и постоянные в 6(11%) случаях. При анализе вида осложнений: у 1(1,8 %) пациента – преходящая паратиреоидная недостаточность; у 1(1,8%) – постоянная паратиреоидная недостаточность; у 4(9,1%) – паралич голосовых складок с равнозначным распределением между одно- и двусторонним поражением; у 1(1,8 %) пациента отмечена постоянная паратиреоидная недостаточность и парез голосовой складки (Таблица 23).

**Таблица 23** – Частота развития специфических послеоперационных осложнений в группе 1 (без ЦЛД ранее)

Виды осложнений	Частота развития осложнений в группе 1 (n=55)			
	После первичной операции		После повторной операции	
	Абс.	%	Абс.	%
Паратиреоидная недостаточность преходящая	1	1,8	4	7,3
Паратиреоидная недостаточность постоянная	2	3,6	3	5,5
Парез голосовых складок	1	1,8	6	10,9
Паралич голосовых складок	4	7,3	4	7,3

При анализе результатов лечения после повторной операции у данной группы пациентов (без ЦЛД ранее), специфические преходящие послеоперационные осложнения выявлены в 10(18,2%) случаях и постоянные в 7(12,7%). У 4(7,3%) пациентов отмечена преходящая паратиреоидная недостаточность; у 2(3,6%) – постоянная паратиреоидная недостаточность; у 4(7,3%) – односторонний паралич голосовых складок; у 5(9,1%) односторонний

парез голосовых складок. У 1(1,8%) пациента отмечена постоянная паратиреоидная недостаточность и односторонний парез голосовых складок.

Следует вывод о том, что частота развития послеоперационных осложнений, при ранее невыполненной ЦЛД одновременно с тиреоидэктомией, значительно выше после повторной операции, 30% против 14,5% ( $p < 0,5$ ).

В группе 2 (с ЦЛД ранее) после первичного хирургического лечения выявлены специфические послеоперационные осложнения преходящего характера в 3(9,4%) случаях; постоянного в 6(18,8%) случаях. При анализе характера осложнений у 2(6,2%) больных – преходящая паратиреоидная недостаточность; у 3(9,4%) – постоянная паратиреоидная недостаточность; у 2(6,25%) – односторонний паралич голосовых складок. У 1(3,1%) пациента отмечена постоянная паратиреоидная недостаточность и двусторонний парез голосовых складок (Таблица 24).

**Таблица 24** – Частота развития специфических послеоперационных осложнений в группе 2 (с ЦЛД ранее)

Виды осложнений	Частота развития осложнений в группе 2 (n=32)			
	После первичной операции		После повторной операции	
	Абс.	%	Абс.	%
Паратиреоидная недостаточность преходящая	2	6,25	1	3,1
Паратиреоидная недостаточность постоянная	4	12,5	1	3,1
Парез голосовых складок	1	3,1	2	6,2
Паралич голосовых складок	2	6,25	2	6,2

При анализе данных после повторной операции у данной группы пациентов (с ЦЛД ранее), специфические послеоперационные осложнения выявлены в 6(18,7%) случаях с одинаковым распределением между преходящими и постоянными. При оценке характера всех осложнений у 1(3,1%) больного – преходящая паратиреоидная недостаточность; у 1(3,1%) – парез голосовой складки; у 1(3,1%) – парез голосовой складки и постоянная паратиреоидная

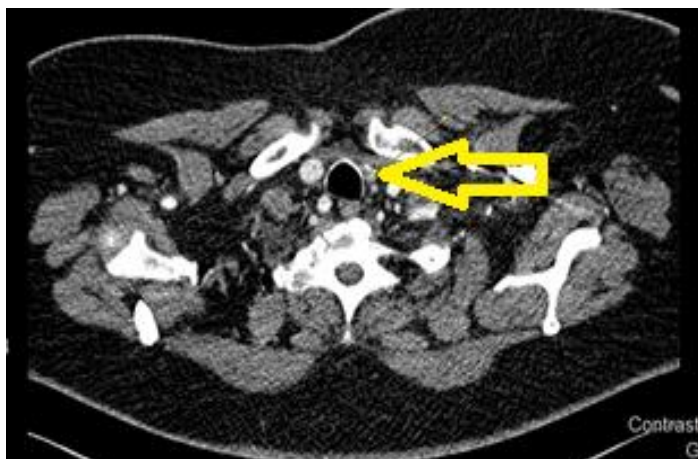
недостаточность. У 2(6,2%) больных после первичной операции был отмечен односторонний паралич голосовых складок, после повторной операции по поводу регионарного рецидива в центральной зоне наблюдалось стридорозное дыхание с нарастанием дыхательной недостаточности, что потребовало выполнения экстренной трахеостомии. На 3–4-е сутки у пациентов отмечено восстановление подвижности голосовой складки, выполнена деканюляция. При анализе данной группы частота послеоперационных осложнений после первичного лечения была выше (28,1%), чем при выполнении повторной операции (18,7%) ( $p=0,4$ ).

Получены данные развития послеоперационных осложнений в обеих группах ассоциированы со следующими факторами: 1) объемом первичного хирургического лечения, включающего ЦЛД, увеличивающим риск развития послеоперационных осложнений; 2) выполнение первичного оперативного вмешательства хирургами различного объема в лечебно-профилактических учреждениях различного профиля 3) с более прицельным удалением рецидивных метастатических узлов при повторной операции, после ранее выполненной ЦЛД.

### **Клинические случаи**

Пациентка Г. 62 лет с диагнозом: Рак щитовидной железы pT2N0M0 ст I. Состояние после хирургического лечения от 2015 и 2020 гг. В 2015г выполнена тиреоидэктомия, по данным послеоперационного гистологического исследования ПРЩЖ. При плановом обследовании в 2020г выявлены увеличенные ЛУ шеи слева, по данным ТАБ-метастаз ПРЩЖ. В 2020г выполнено хирургическое лечение в объеме ЦЛД, СЛД (II,III,IV,V) шеи слева. По данным гистологического исследования- в области боковой клетчатки шеи в 4 из 14 ЛУ метастазы ПРЩЖ; в области центральной клетчатки в 2 ЛУ метастазы ПРЩЖ без прорастания капсулы. 07.12.2020 проведен 1 курс РЙТ 4,0 ГБк. По данным ОФЭКТ-КТ выявлены увеличенные ЛУ шеи. Выполнена ТАБ- ПРЩЖ. Пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина для консультации. По данным УЗИ: слева паратрахеально определяется ЛУ неоднородной структуры 0,9x1,4 см, с кровотоком. По данным КТ шеи с в/в контрастированием: в паратрахеальной

области слева определяются узлы до 1 см в диаметре; в претрахеальной области узел 1,1 см в диаметре (Рисунки 14,15).



**Рисунок 14** – Компьютерная томография шеи с в/в контрастированием. Метастатический узел в паратрахеальной области слева до 1 см

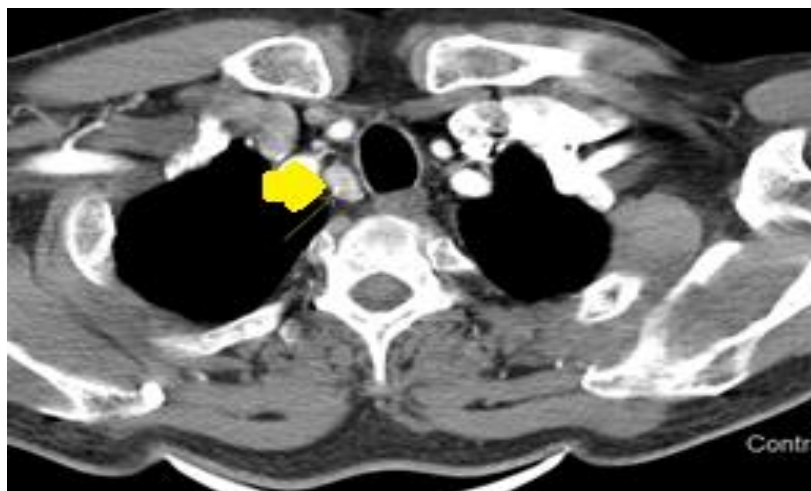


**Рисунок 15** – Компьютерная томография шеи с в/в контрастированием. Метастатический узел в претрахеальной зоне до 1,1 см

Выполнен пересмотр готовых цитологических препаратов – метастаз ПРЦЖ. По данным лабораторного исследования крови: ТТГ 15,28 мМЕ/л (Норма: 0,17 – 4,05); ТГ 0,62 нг/мл (Норма: 0 – 70); АТ-ТГ 40,1 Ед/мл (Норма: 0 – 29). 13.05.2021г выполнено удаление рецидивных узлов с прилежащей пре-и паратрахеальной клетчаткой. По данным гистологического исследования в 5 из 6 ЛУ метастазы ПРЦЖ без экстранодальной инвазии. В послеоперационном периоде отмечена преходящая паратиреоидная недостаточность.

Пациент Ш. 67 лет обратился в НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина с диагнозом Рак щитовидной железы pT2N1bM0. Состояние после хирургического лечения от 2019-2020гг и 2 курсов РЙТ. Метастазы в паратрахеальных ЛУ справа.

Пациенту по месту жительства 20.03.2019 г выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомия, СЛД(II,III,IV,V) шеи справа. Далее проведено 2 курса РЙТ. По данным посттерапевтической сцинтиграфии не выявлено накопления радиофармпрепарата. При лабораторном исследовании крови ТГ 16,8 нг/мл; ТТГ 76 мМЕ/л. При УЗИ выявлены увеличенные ЛУ в паратрахеальной области. Пациент обратился в поликлинику НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина для консультации. По данным комплексного обследования выявлены в нижней трети шеи справа два гипervasкулярных узла размером: 1,0x1,0см. и 1,7x0,9x1,7см (Рисунки 16–17).



**Рисунок 16** – Компьютерная томография шеи с в/в контрастированием. Метастатический узел в паратрахеальной области справа до 1,7 см



**Рисунок 17** – Компьютерная томография шеи с в/в контрастированием. Метастатический узел в паратрахеальной области справа до 1,0 см

Выполнена ТАБ увеличенного ЛУ –метастаз ПРЦЖ и анализ уровня ТГ в смыве из пункционной иглы-1538.7нг/мл. По данным лабораторного исследования крови: ТТГ 0,09 мМЕ/л (Норма: 0,17 – 4,05), ТГ 0,84 нг/мл (Норма: 0 – 70), АТ-ТГ 16,2 Ед/мл (Норма: 0 – 29). 22.09.2020 г выполнено хирургическое лечение в объеме ЦЛД справа. По данным послеоперационного гистологического исследования выявлены 2 ЛУ с метастазами ПРЦЖ, отмечаются фокусы прорастания опухоли в перинодулярную клетчатку. Пациенту рекомендовано динамическое наблюдение.

### **Рекомендуемая техника выполнения тиреоидэктомии и центральной лимфодиссекции**

ЦЛД обычно выполняется одновременно с тиреоидэктомией. Выполняется поперечный разрез по ходу естественной кожной складки по передней поверхности шеи до 5 см. Кожные лоскуты отсепаровываются в стороны. Выделяются и отводятся латерально передние мышцы шеи с двух сторон. Выделяется, пересекается и перевязывается верхний сосудистый пучок доли железы. Мобилизация доли продолжается книзу, при этом одним из основных моментов операции является сохранение паращитовидных желез на питающей сосудистой ножке. Вскрывается фасция у латерального края ЩЖ и отслаивается от ее поверхности. Далее выделяются, пересекаются и перевязываются концевые

ветви верхней и нижней щитовидных артерий. Возвратный гортанный нерв прослеживается на всем протяжении до входа в гортань и сохраняется. Доля отсепаровывается от трахеи. Гемостаз. Аналогичные манипуляции выполняются на контрлатеральной стороне. ЩЖ удаляется в едином блоке.

Клетчатка центральной зоны выделяется острым или тупым путем с обязательной визуализацией возвратного гортанного нерва и паращитовидных желез. Использование электрокоагуляции в области прохождения нерва не рекомендуется ввиду высокого риска термического ожога. В объем удаляемых тканей включаются пре-и паратрахеальные, предгортанные, околощитовидные, околопищеводные ЛУ, а также ЛУ, расположенные в трахеопищеводной борозде. Границами лимфодиссекции являются: латерально – сонные артерии; медиально-трахеопищеводная борозда; сверху – уровень подъязычной кости; снизу – безымянная артерии. Клетчатка удаляется в едином блоке.

### **3.2.2 Регионарные рецидивы высокодифференцированного рака щитовидной железы в области боковой клетчатки шеи**

В данную группу включено 56 больных с регионарным рецидивом в области боковой клетчатки шеи. В 57% случаев пациенты относились к мужскому полу. В группе с регионарным рецидивом статистически значимо больше пациентов старше 55 лет ( $p=0,040$ ). Возраст старше 55 лет является прогностически значимым фактором, влияющим на частоту развития регионарного рецидива в области боковой клетчатки шеи ( $p=0,002$ ). В 5(8,9%) случаях из 56 при первичном обращении в ЛПУ был установлен диагноз «киста» и 3 пациентам выполнено хирургическое вмешательство в области путей лимфатического оттока в объеме биопсии увеличенного ЛУ и 2 в объеме удаления боковой кисты шеи. Данные погрешности являются результатом несовершенства первичной диагностики.

При исследовании распространенности первичной опухоли статус T1-T2 имели 71% больных; T3-T4 29%. При оценке влияния распространенности

первичной опухоли на риск развития регионарных рецидивов в боковой клетчатке шеи статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,525$ ). Частота развития регионарного рецидива в боковой клетчатке шеи статистически достоверно максимальна при размере опухолевого узла до 1 см ( $p=0,028$ ). Влияния размера опухолевого узла на частоту развития регионарного рецидива не достигла статистической значимости ( $p=0,172$ ).

У 5(8,9%) пациентов при первичном хирургическом лечении не было признаков метастатического поражения ЛУ боковой клетчатки шеи, прогрессирование отмечено в ходе динамического наблюдения (Таблица 25).

**Таблица 25** – Статус лимфатических узлов у пациентов с регионарным рецидивом в области боковой клетчатки шеи

Характеристика		Группа (n=56)	
		Абс.	%
Статус ЛУ при первичном лечении (N)	N0	4	7,1
	N1a	1	1,8
	N1b	51	91,1

Из 56 больных с регионарным рецидивом в боковой клетчатке 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 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 ( $p=0,024$ ).

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 ( $p<0,05$ ).

Нами выполнена оценка характеристик первичной опухоли и их влияния на риск развития регионарного рецидива. В результате исследования статистически значимых факторов не выявлено (Таблица 26).

**Таблица 26** – Характеристики первичной опухоли у пациентов с регионарным рецидивом в области боковой клетчатки шеи

Признак	Регионарный рецидив (n=56)			
	Абс.	%	Коэффициент	p
Мультифокальность поражения	25	44,6	0,087	0,412
Раковые эмболы в сосудах	4	7,1	0,166	0,458
Инвазия в ткань ЩЖ	3	5,4	0,111	0,654
Инвазия в капсулу ЩЖ	15	26,8	-0,061	0,594
Инвазия в жировую клетчатку	13	23,2	0,099	0,440
Экстатиреоидное распространение (макроскопическое)	14	25	-0,010	0,935
Сосудистая инвазия	12	21,4	0,189	0,168

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 ( $p=0,014$ ).

РЙТ после первичного лечения была проведена 33(58,9%) пациентам: в большинстве случаев (35,7%) проведен 1 курс РЙТ; в 11 (19,6%) случаях 2 курса;

равное распределение по 1(1,8%) случаю отмечено относительно 3 и 4 курсов РЙТ. При оценке влияния на риск развития регионарного рецидива факта проведения РЙТ не получены весомые значения ( $p>0,05$ ). Это еще раз доказывает, что основную роль играет правильно выполненное первичное хирургическое лечение, а не проводимая РЙТ.

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 в 61(82,4%) случае выполнена СЛД(II,III,IV,V); в 10(13,5%) случаях выполнена МРЛД II типа. В 3(4,1%) случаях выполнена СЛД(IV,V), при этом у данных пациентов регионарный рецидив выявлен в ранее неоперированной области. При первичном обращении 3 пациентам была выполнена открытая биопсия увеличенного ЛУ шеи и 2 пациентам удаление боковой кисты шеи, в дальнейшем данным пациентам было выполнено хирургическое вмешательство в объеме СЛД(II,III,IV,V).

При оценке локализации регионарного рецидива, наиболее часто были поражены ЛУ III и IV уровней, что в принципе является следствием того, что данные зоны являются наиболее частой зоной первичного метастазирования ВДРЦЖ (Таблица 27).

**Таблица 27** – 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
ПА	10	17,9
ПВ	7	12,5
VA	5	8,9
IA	3	5,4
IB	2	3,6

По результатам исследования в 35,7% случаев регионарный рецидив был выявлен 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 (Рисунок 18).



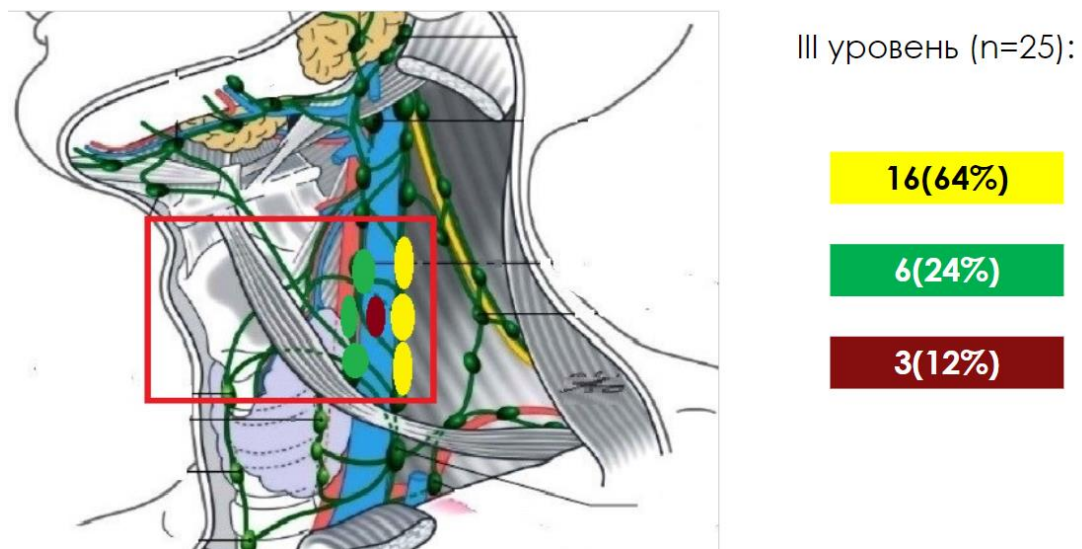
**Рисунок 18** – Интраоперационный вид раны. Метастатический узел, расположенный в области VA уровня (отмечен стрелкой)

В 5(8,9%) случаях регионарный рецидив затрагивал ЛУ I группы, хоть согласно закономерностям метастазирования ВДРЩЖ ЛУ данной зоны поражаются крайне редко. При анализе клинико-морфологических особенностей у 5 пациентов отмечено, что все они относились к возрастной категории >55 лет и имели двустороннее множественное поражение ЛУ боковой клетчатки шеи. В 60% имели распространенность опухоли Т3b-4a.

Нами было проведено картирование регионарного рецидива в области ЛУ боковой клетчатки шеи. Метастатические узлы в области IIА, 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.

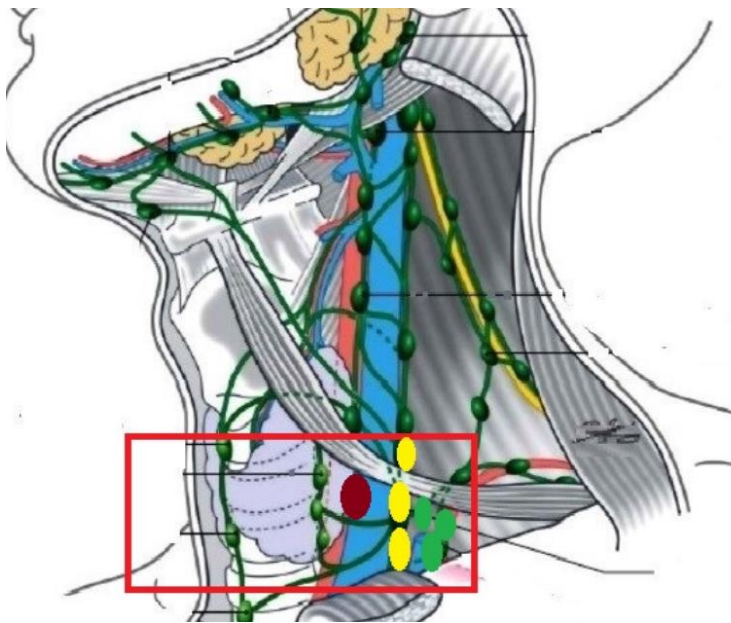
В 25(44,6%) случаях регионарный рецидив затрагивал ЛУ III уровня и в 24% из них метастатические узлы были расположены по медиальной поверхности внутренней яремной вены и в единичных случаях по передней (Рисунок 19).



**Рисунок 19** – Локализация регионарных рецидивов в области лимфатических узлов III уровня

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 (Рисунок 20).

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



IV уровень (n=19):

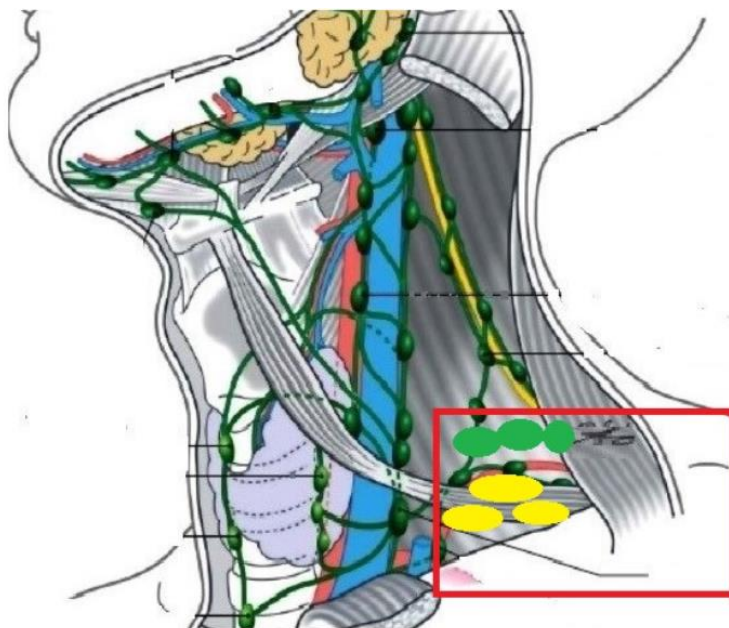
13(68,4%)

4(21,1%)

2(10,5%)

**Рисунок 20** – Локализация регионарных рецидивов в области лимфатических узлов IV уровня

При выполнении БЛД довольно часто клетчатка в этой области либо не включается в объем лимфодиссекции либо плохо удаляется ввиду высокого риска повреждения анатомически важных структур и развития послеоперационных осложнений (Рисунок 21).



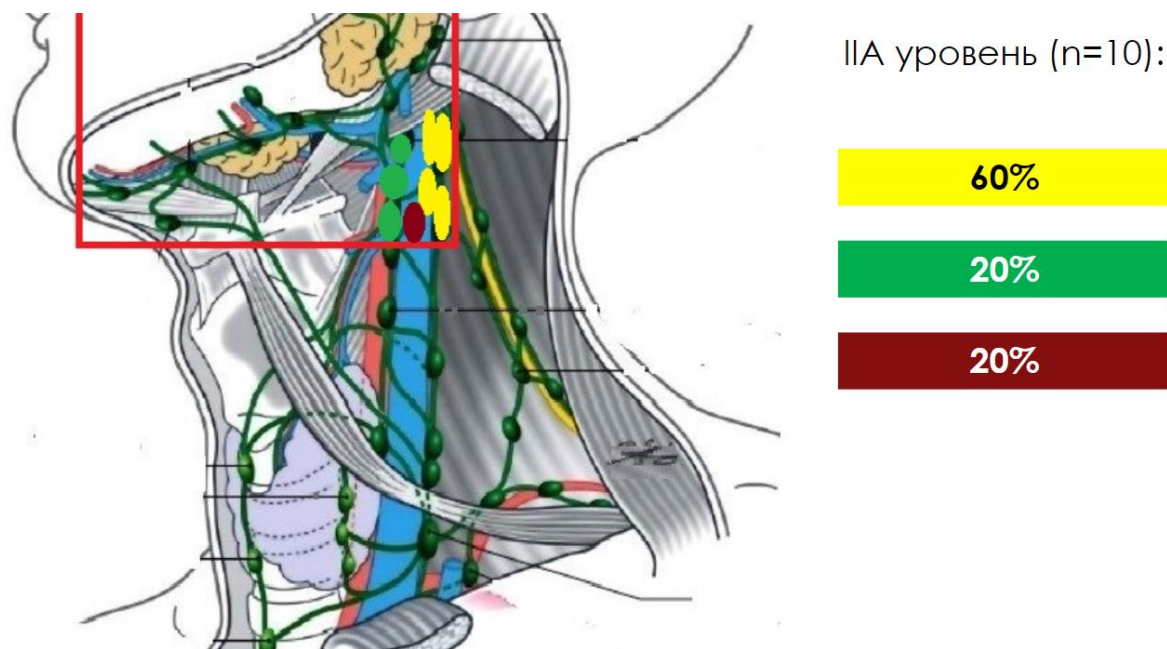
VB уровень (n=15):

11(73,3%)

4(26,7%)

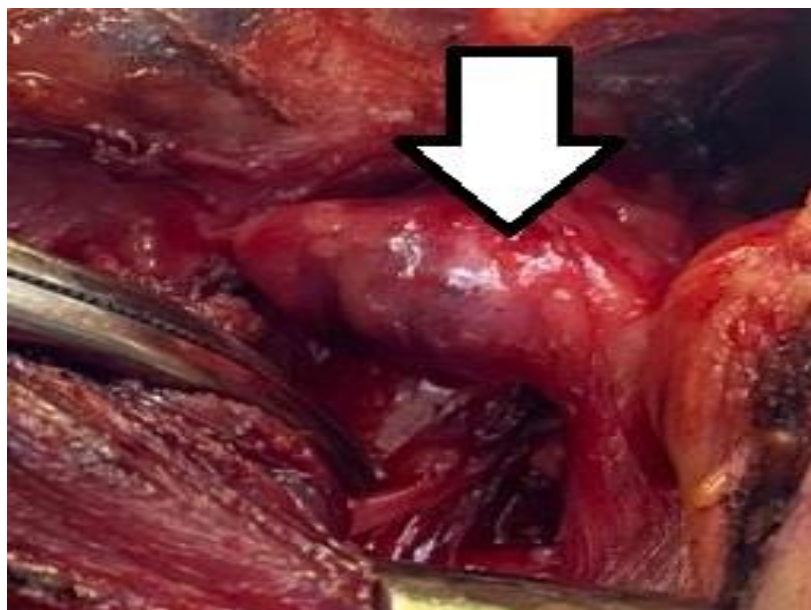
**Рисунок 21** – Локализация регионарных рецидивов в области лимфатических узлов VB уровня

В области ЛУ ПА группы регионарный рецидив преимущественно локализовался по задне-боковой поверхности внутренней яремной вены. Равнозначное поражение отмечено в области медиальной и передней поверхности вены (Рисунок 22).



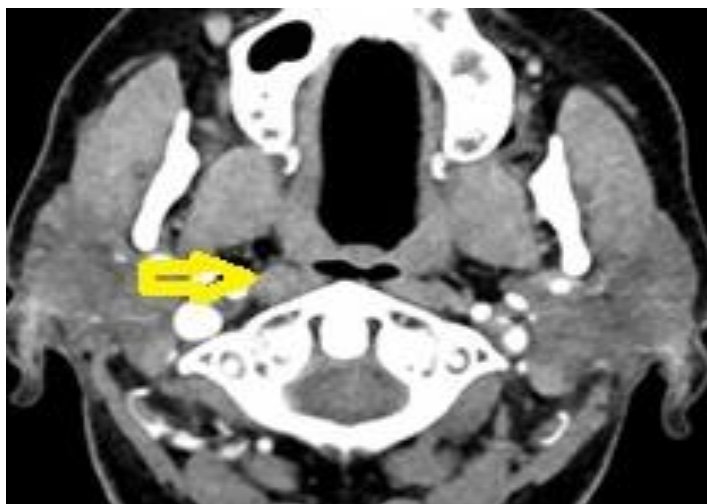
**Рисунок 22** – Локализация регионарных рецидивов в области лимфатических узлов ПА уровня

В 57% метастатические узлы в зоне ППВ выявлены выше добавочного нерва. При выполнении лимфодиссекции в данной области существуют определенные технические сложности и требуется визуализация нерва (Рисунок 23).



**Рисунок 23** – Интраоперационный вид раны. Метастатический узел в области лимфатических узлов IIВ уровня (выше добавочного нерва)

У 6 пациентов были выявлены ретрофарингеальные метастатические узлы. Во всех случаях отмечен классический вариант РРЦЖ с распространенностью первичной опухоли T1-T2 и мультizonальным множественным метастатическим поражением боковой клетчатки шеи. В большинстве случаев расположение этих узлов было интраоперационной находкой, так как пациентам на дооперационном этапе выполнялось только УЗИ. Хотя УЗИ и является наиболее часто используемым методом диагностики рецидивов РРЦЖ, данное исследование имеет ограничения ввиду неполного охвата шеи. Поэтому всем пациентам с рецидивом РРЦЖ и пациентам с мультizonальным поражением ЛУ боковой клетчатки шеи при первичном лечении рекомендуется выполнение КТ шеи с в/в контрастированием (Рисунок 24).



**Рисунок 24** – Компьютерная томография шеи с в/в контрастированием. Метастатический узел в ретрофарингальной области (отмечен стрелкой)

Мы также провели анализ осложнений, возникших после первичного и повторного хирургического вмешательства. После повторного хирургического вмешательства осложнения выявлены в 8,9% , в то время как после первичного в 16,1%. Наиболее частым осложнением при этом явился плексит (Таблица 28).

**Таблица 28** – Частота развития послеоперационных осложнений в группе с регионарным рецидивом в области боковой клетчатки шеи

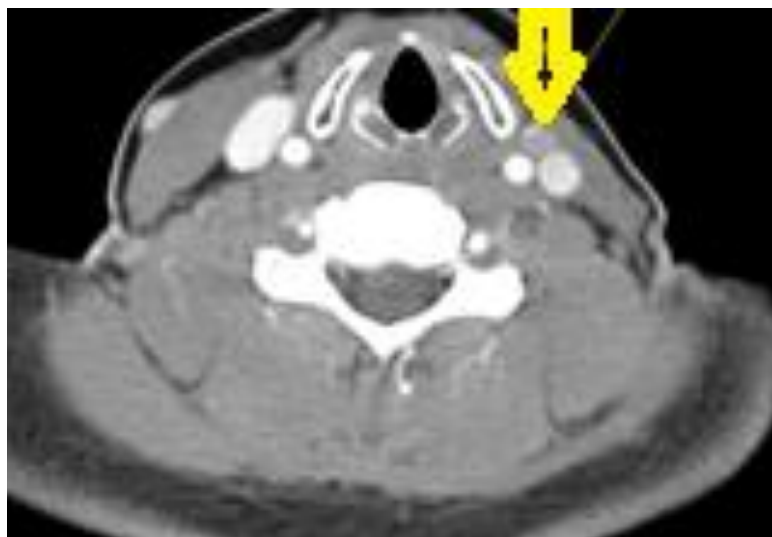
Виды осложнений	Частота развития осложнений			
	После первичной операции		После повторной операции	
	Абс.	%	Абс.	%
Плексит	7	12,5	1	1,8
Гематома	-	-	2	3,6
Хилорея	1	1,8	-	-
Поражение n. phrenicus	1	1,8	-	-
Дефект стенки пищевода	-	-	1	1,8
Поражение n. vagus	-	-	1	1,8

Биологическое поведение ВДРЦЖ 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 РЦЖ 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 клиничко-морфологические такие как возраст пациента, агрессивный вариант ВДРЦЖ, стадия заболевания, статус N1b при первичном хирургическом лечении, а также объем первичного хирургического лечения.

### **Клинический случай**

Пациентка Н. 32 лет обратилась в клинику НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина с диагнозом: Рак щитовидной железы pT1N1bM0. Состояние после хирургического лечения и РЙТ. Метастазы в ЛУ шеи слева. Пациентке 16.04.2020 выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомия, центральная лимфодиссекция. По данным гистологического исследования ПРЦЖ. В июне 2020 выполнено хирургическое лечение в объеме СЛД(II,III,IV,V) шеи слева с последующим проведением курса РЙТ. В декабре 2021г. при контрольном плановом обследовании выявлен увеличенный ЛУ шеи слева. Выполнена ТАБ – ПРЦЖ и ТАБ-ТГ – 846.8 нг/мл. По данным лабораторного исследования крови: ТТГ 0.1 мМЕ/л, ТГ 0.5 нг/мл, АТ-ТПО 5.9 МЕ/мл. По данным КТ шеи с в/в контрастированием: слева на уровне проекции перстневидного хряща отмечается ЛУ неоднородной структуры размерами 0,6x0,5 см тесно прилежит к передней полуокружности яремной вены без жировой прослойки между ними (Рисунок 25).



**Рисунок 25** – Компьютерная томография шеи с в/в контрастированием. Метастатический узел размерами 0,6 x 0,5 см

В 2022 г. выполнено хирургическое лечение в объеме удаление метастатического ЛУ шеи слева. По данным п/о гистологического исследования – ЛУ 1,6x0,8x0,6 см. В ЛУ метастаз ПРЦЖ без признаков экстранодальной инвазии. Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение.

#### **Рекомендуемая техника выполнения боковой лимфодиссекции шеи**

Пациент лежит на спине, с валиком под плечами, шея вытянута, лицо повернуто в сторону. При выполнении БЛД шеи ранее применялись различные варианты разрезов кожи: параллельные горизонтальные разрезы соединенные одним вертикальным; бокаловидный разрез; двойной горизонтальный разрез по McFee. Однако эстетический вид при применении данных разрезов ухудшал качество жизни пациентов (Рисунок 26).

Разрез следует выполнять вдоль линий натяжения кожи, имеющих горизонтальное направление [24]. С целью более физиологичного заживления и формирования косметичного послеоперационного рубца при выполнении БЛД шеи рекомендуется выполнять единый поперечный разрез (Рисунок 27). При выполнении данного разреза в средней трети шеи обеспечивается доступ ко всем уровням ЛУ боковой клетчатки шеи.

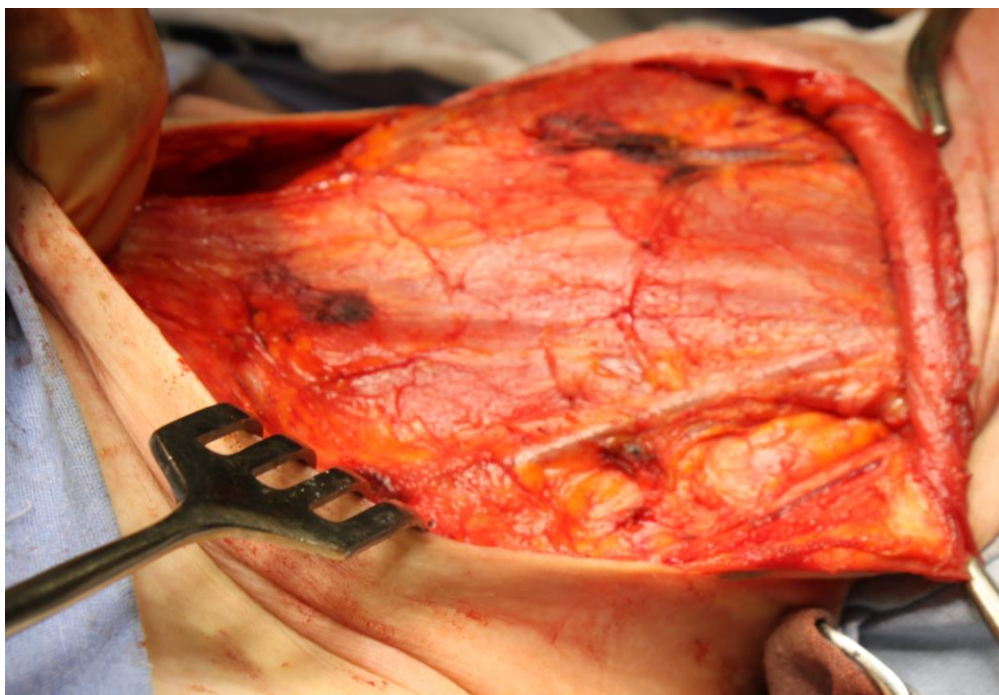


**Рисунок 26** – Внешний вид пациента после выполнения разреза без учета линий натяжения (разрез по Lahey)



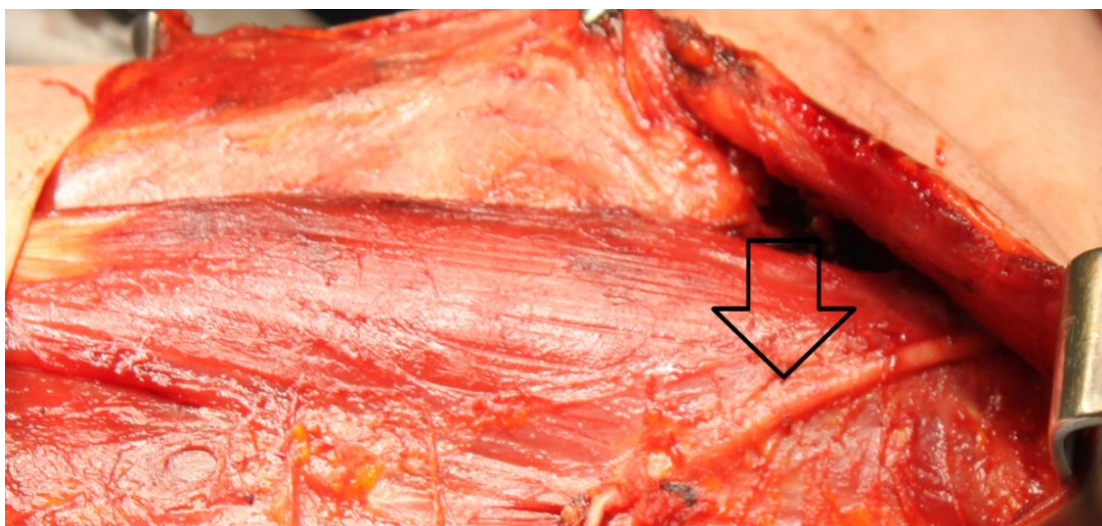
**Рисунок 27** – Единый поперечный разрез при выполнении боковой лимфодиссекции шеи

После выполнения разреза, кожные лоскуты отсепаровываются в стороны с сохранением *m. platysma*, вниз – до ключицы, вверх – до нижнего полюса околоушной слюнной железы и угла нижней челюсти кзади и до подъязычной кости кпереди (Рисунок 28).



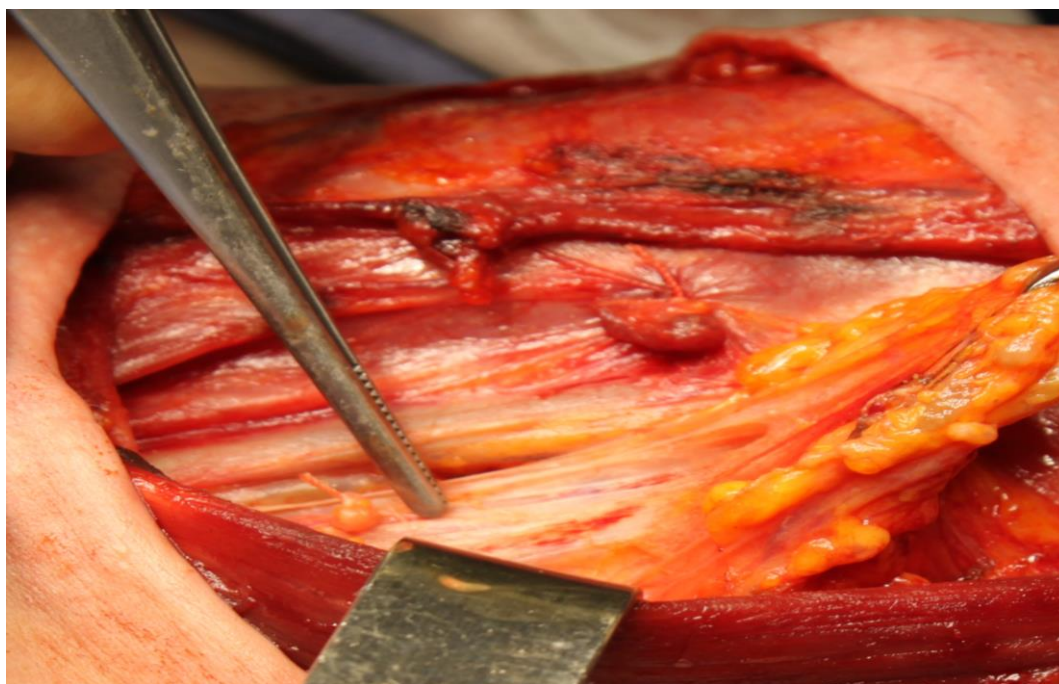
**Рисунок 28** – Отсепарованные кожные лоскуты с платизмой

Во время отсепаровки тканей необходимо соблюдать осторожность в области верхней трети переднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чтобы не повредить большой ушной нерв. Далее грудино-ключично-сосцевидная мышца мобилизуется и отводится латерально (Рисунок 29).



**Рисунок 29** – Мобилизованная грудино-ключично-сосцевидная мышца на всем ее протяжении (большой ушной нерв отмечен стрелкой)

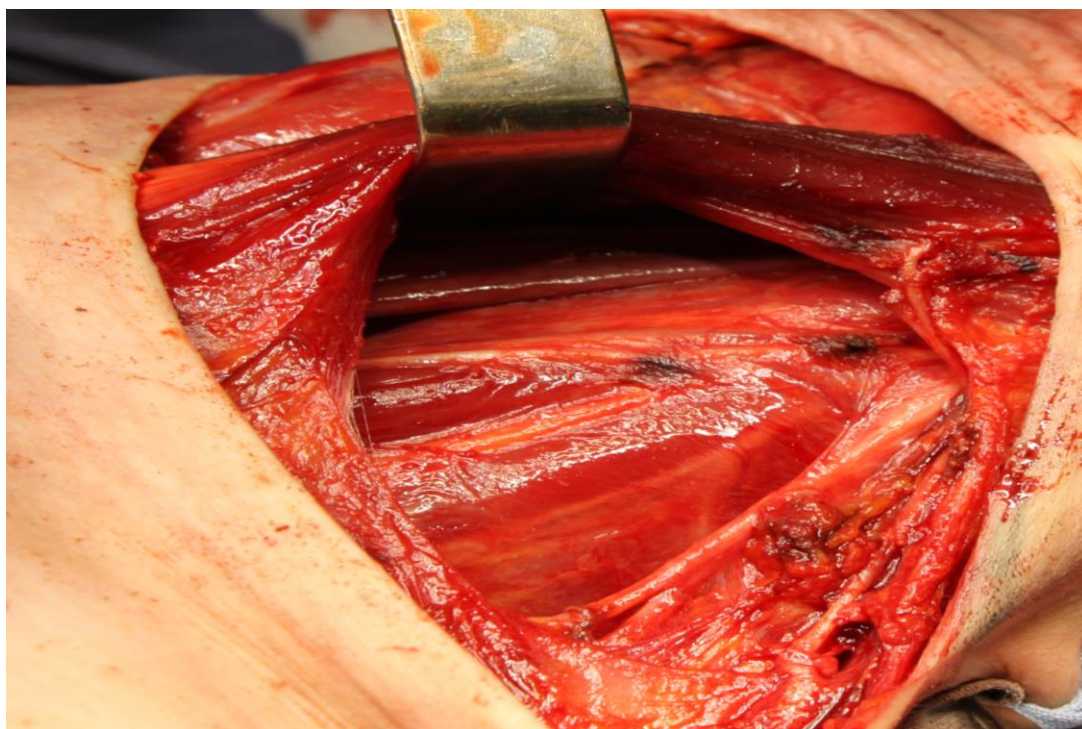
Обнажается и рассекается влагалище сосудисто-нервного пучка по всей его длине до ключицы снизу и заднего брюшка *m. digastricus* сверху. Лимфодиссекция начинается с выделения клетчатки в области нижней трети внутренней яремной вены (IV уровень ЛУ). Выполняется тщательное выделение клетчатки по медиальной, передней и латеральной поверхности внутренней яремной вены. Пересекается сухожилие лопаточно-подъязычной мышцы. При выделении клетчатки следует визуализировать и сохранить диафрагмальный нерв, который пересекает переднюю лестничную мышцу. Следует проявлять осторожность при выявлении лимфатических сосудов, особенно грудного протока, поперечной шейной артерии и вены (Рисунок 30).



**Рисунок 30** – Лимфодиссекция в области лимфатических узлов IV уровня (пинцетом указан перевязанный лимфатический проток)

Следующим этапом грудино-ключично-сосцевидная мышца отводится медиально, и удаляется клетчатка VB уровня вдоль *m. levator scapulae*, и *m. splenius capitis*, при этом визуализируя и сохраняя корешки шейного сплетения (Рисунок 31).

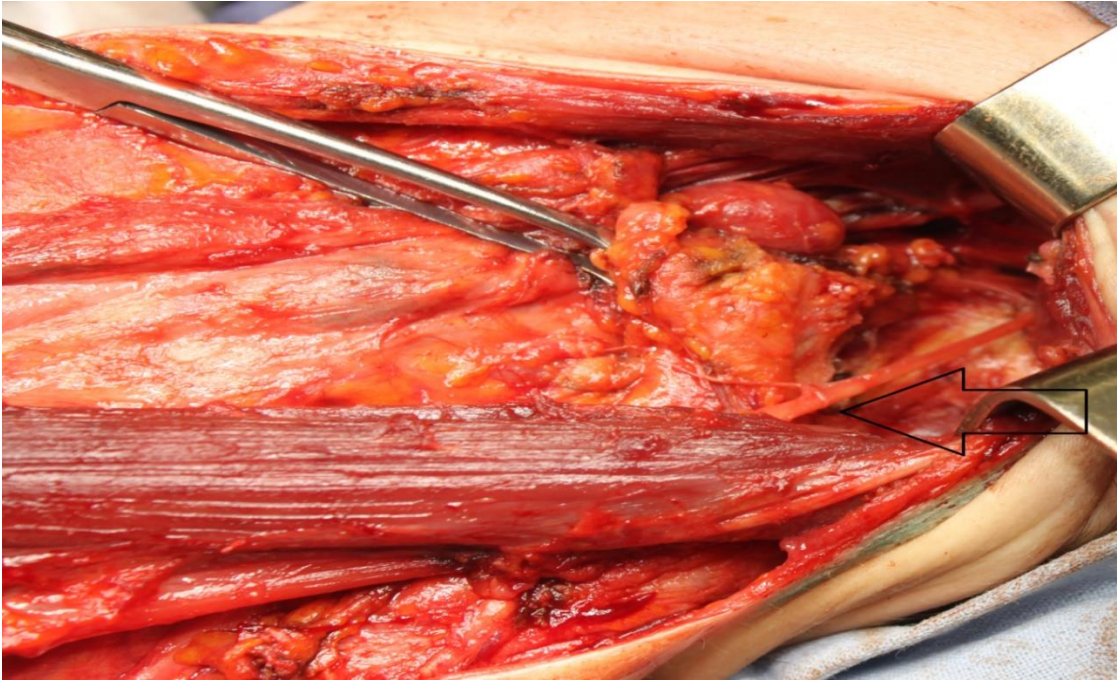
Продолжается лимфодиссекция заднего треугольника шеи в верхней части над *m. splenius capitis* и *m. splenius capitis* (VA уровня). Грудино-ключично-сосцевидная мышца отводится латерально для лимфодиссекции в области цепочки ЛУ вдоль добавочного нерва, уделяя особое внимание сохранению нижнего отдела спинномозговой части добавочного нерва и ветвей шейного сплетения. Таким образом, выделена клетчатка в области заднего треугольника шеи.



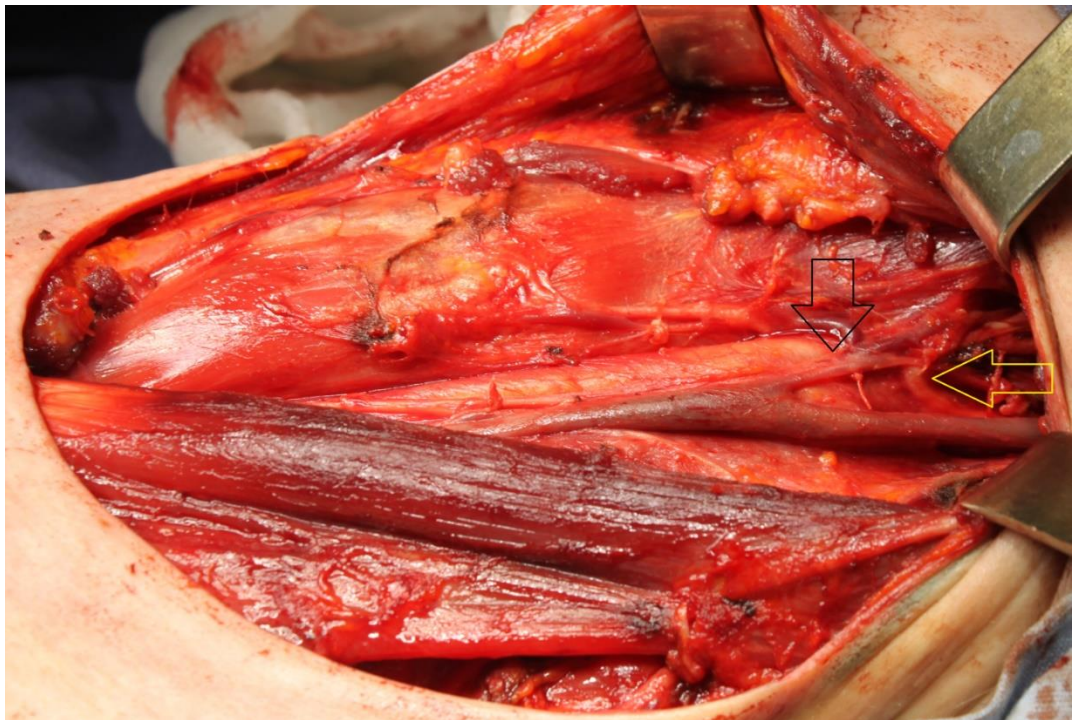
**Рисунок 31** – Операционное поле после лимфодиссекции в области лимфатических узлов VB уровня

Далее клетчатка кзади от добавочного нерва (IIВ) отделяется от предпозвоночных мышц и проводится под нервом к задне-боковой поверхности внутренней яремной вены (Рисунок 32).

На всем протяжении внутренней яремной вены выполняется тщательное выделение клетчатки с продолжением кпереди и латерально от внутренней яремной вены в каудальном направлении (IIА и III уровни), при этом обязательно сохраняется подъязычный нерв и лицевая вена (Рисунок 33).



**Рисунок 32** – Выделенная клетчатка из области лимфатических узлов ПВ уровня (добавочный нерв указан стрелкой)



**Рисунок 33** – Сохраненная лицевая вена (отмечена черной стрелкой) и подъязычный нерв (отмечен желтой стрелкой) после боковой лимфодиссекции шеи

Клетчатка подводится к передней поверхности шеи, а именно в область крепления лопаточно-подъязычной мышцы с включением в препарат последней. Клетчатка удаляется единым блоком. Гемостаз. Устанавливается активный дренаж через контрапертуру в надключичной области параллельно грудино-ключично-сосцевидной мышце. Рана ушивается в 2 слоя: узловые швы на подкожно-жировую клетчатку, с захватом *m. platysma*, и косметичный внутрикожный шов на кожу.

### **3.3 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 возник 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 ( $p < 0,05$ ).

При обращении в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина выполнен сбор анамнеза и анализ документации с целью определения объема ранее выполненного хирургического лечения. 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; во 2-ю группу были включены 24(46,2%) пациента, которым выполнено первичное хирургическое лечение, соответствующее онкологическим принципам (Таблица 29).

**Таблица 29** – 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 1-й группы выявлено, что 19(67,9%) пациентам был установлен первичный диагноз «Рак», однако лечение было проведено с нарушением онкологических принципов. С предварительным клиническим диагнозом «Зоб» и «Киста» были оперированы 8(28,6%) пациентов. В 1 случае выполнена резекция ЩЖ по поводу фолликулярной опухоли. При анализе распространенности первичной опухоли Т1-Т2 имели 25(89,3%) пациентов, Т3-Т4 3(10,7%). Пациенту с распространенностью первичной опухоли Т4 была выполнена энуклеация опухолевого узла; 2 пациентам с распространенностью Т3 выполнены субтотальные резекции ЩЖ (Таблица 30).

У 25(89,3%) пациентов при первичном лечении не было отмечено метастатического поражения ЛУ шеи (N0) по данным пред- и интраоперационного исследования и выполнено оперативное вмешательство исключительно в области ЩЖ. В ходе динамического наблюдения у 8(32%) пациентов из них были выявлены метастазы в центральной зоне, у 3(12%)

отмечено также поражение ЛУ боковой клетчатки шеи, что потребовало выполнения лимфодиссекций различного объема. В дальнейшем регионарный рецидив возник в области боковой клетчатки шеи у 1(4%) пациента и в области центральной зоны у 7(28%) пациентов.

**Таблица 30** – Характеристика первичной опухоли (n=52)

Характеристика		Группы			
		Группа 1 (n=28)		Группа 2 (n=24)	
		Абс.	%	Абс.	%
Распространенность первичной опухоли (Т)	T1a	5	17,8	8	33,3
	T1b	7	25	6	25
	T2	13	46,4	4	16,7
	T3a	1	3,6	1	4,2
	T3b	1	3,6	2	8,3
	T4a	1	3,6	3	12,5

У 1(3,6%) пациента по данным предоперационного исследования были выявлены метастазы в ЛУ центральной зоны (N1a), при этом выполнена субтотальная резекция ЩЖ и ЦЛД. У пациента возник регионарный рецидив в центральной зоне.

У 2(7,1%) пациентов по данным предоперационного исследования были выявлены метастазы в ЛУ боковой клетчатки шеи (N1b) и выполнены боковые лимфодиссекции и неадекватное хирургическое вмешательство в объеме энуклеации опухолевого узла и субтотальной резекции ЩЖ.

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 (Таблица 31). У 14(58,3%) пациентов при первичном лечении не было отмечено метастатического поражения ЛУ шеи (N0). В ходе динамического наблюдения у

5(35,7%) пациентов выявлены метастазы в ЛУ центральной зоны, у 2(14,3%) в ЛУ боковой клетчатки шеи.

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.

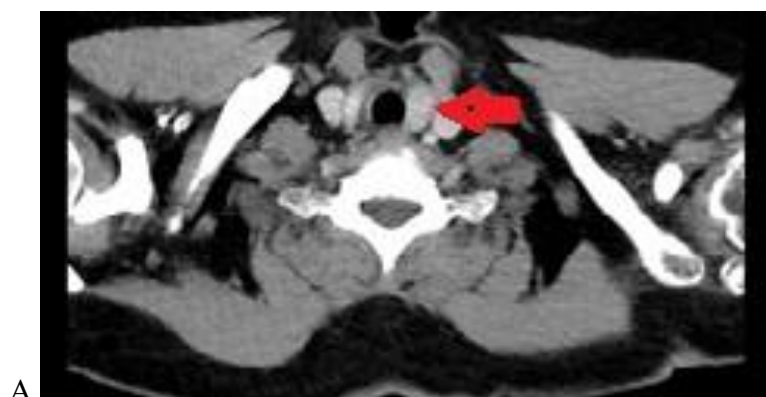
У 6(25%) пациентов по данным предоперационного исследования были выявлены метастазы в ЛУ боковой клетчатки шеи (N1b). В 4 случаях из 6 выполнены БЛД и гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка, в дальнейшем, в 50% возник рецидив в центральной зоне.

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 клинико-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 (Рисунок 34). Локализация тиреоидного остатка в данных областях связана с

особенностями анатомии, техническими сложностями при выполнении оперативного вмешательства и риском развития послеоперационных осложнений.



А



Б

А. Компьютерная томография шеи с в/в контрастированием. Остаточная ткань щитовидной железы размерами до 2,4 × 1,2 см (отмечена стрелкой). Б. Интраоперационный вид раны. Остаточная ткань щитовидной железы, расположенная над областью входа возвратного гортанного нерва в гортань (возвратный гортанный нерв отмечен желтой стрелкой, остаточная ткань – красным овалом)

#### **Рисунок 34** – Локализация тиреоидного остатка

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%) (Таблицы 31–32).

**Таблица 31** – Частота развития послеоперационных осложнений в группе с ранее выполненными неадекватными объемами операций (n=28)

Виды осложнений	Частота развития осложнений			
	После первичной операции		После повторной операции	
	Абс.	%	Абс.	%
Паратиреоидная недостаточность преходящая	2	7,1	5	17,8
Паратиреоидная недостаточность постоянная	1	3,6	3	10,7
Парез голосовых складок	2	7,1	3	10,7
Паралич голосовых складок	1	3,6	1	3,6

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.

**Таблица 32** – Частота развития послеоперационных осложнений в группе с ранее выполненными гемитиреоидэктомиями (n=18)

Виды осложнений	Частота развития осложнений			
	После первичной операции		После повторной операции	
	Абс.	%	Абс.	%
Паратиреоидная недостаточность преходящая	-	-	2	11,1
Паратиреоидная недостаточность постоянная	-	-	1	5,6
Парез голосовых складок	4	22,2	2	11,1
Паралич голосовых складок	1	5,6	1	5,6

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 (Таблица 33).

**Таблица 33** – Влияние клинико-морфологических факторов на риск развития локальных рецидивов

Фактор	Коэффициент	p
Пол	0,103	0,484
Возраст	0,0009	0,878
Морфологический вариант	0,073	0,632
Морфологический тип	-0,005	0,838
Размер опухолевого узла, см	0,040	0,527
Распространенность опухоли (Т)	0,045	0,096
Статус ЛУ (N)	-0,065	0,466
Стадия	-0,347	0,222
Мультифокальность поражения	0,009	0,951
Раковые эмболы в сосудах	-0,340	0,324
Инвазия в ткань ЩЖ	-0,347	0,222
Инвазия капсулы железы	-0,213	0,273
Инвазия в жировую клетчатку	0,007	0,981
Экстатиреоидное распространение (макроскопическое)	-0,083	0,739
Сосудистая инвазия	-0,354	0,153

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.

### 3.4 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 радиоодрефрактальный 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 37,6 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 35).

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 36).

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

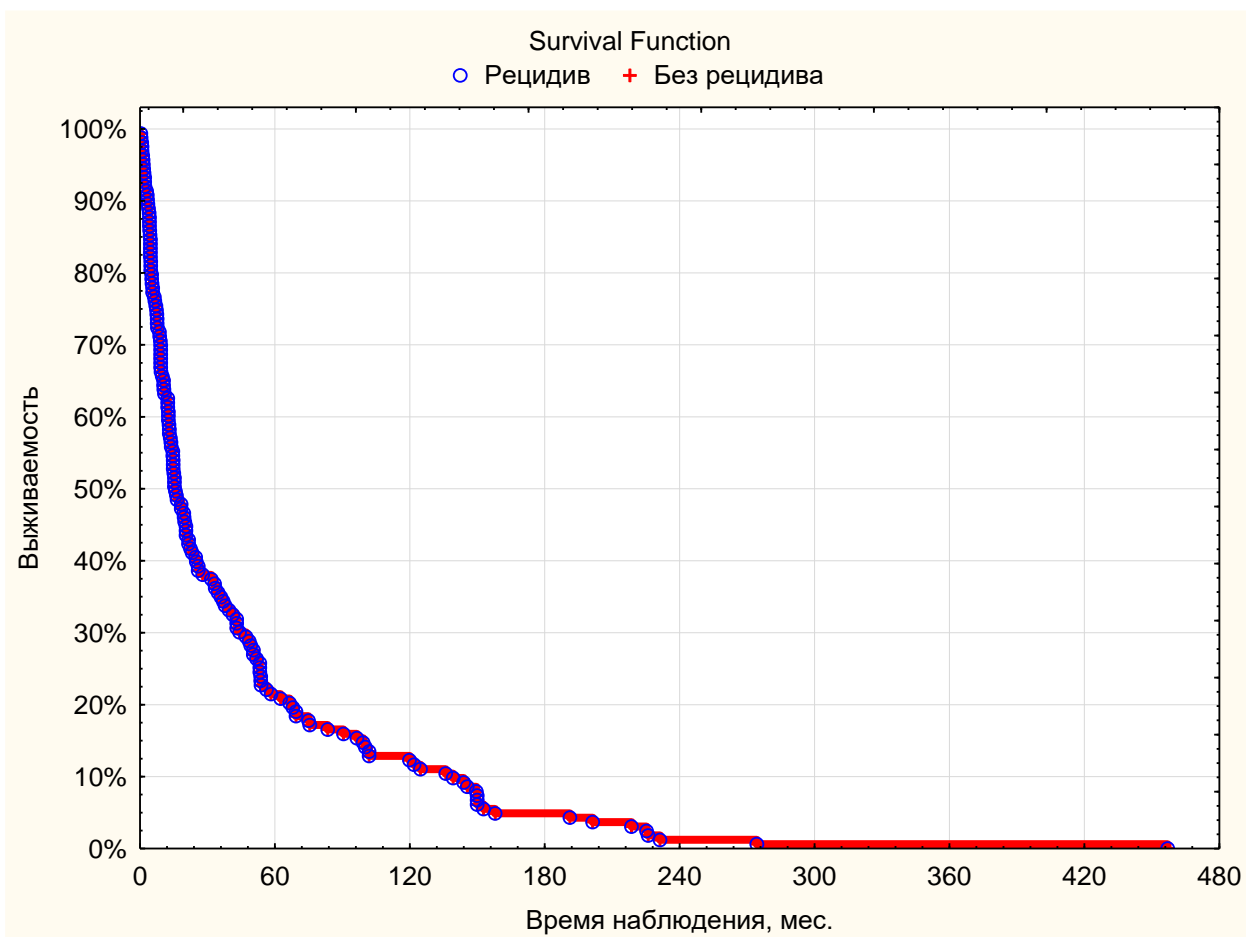
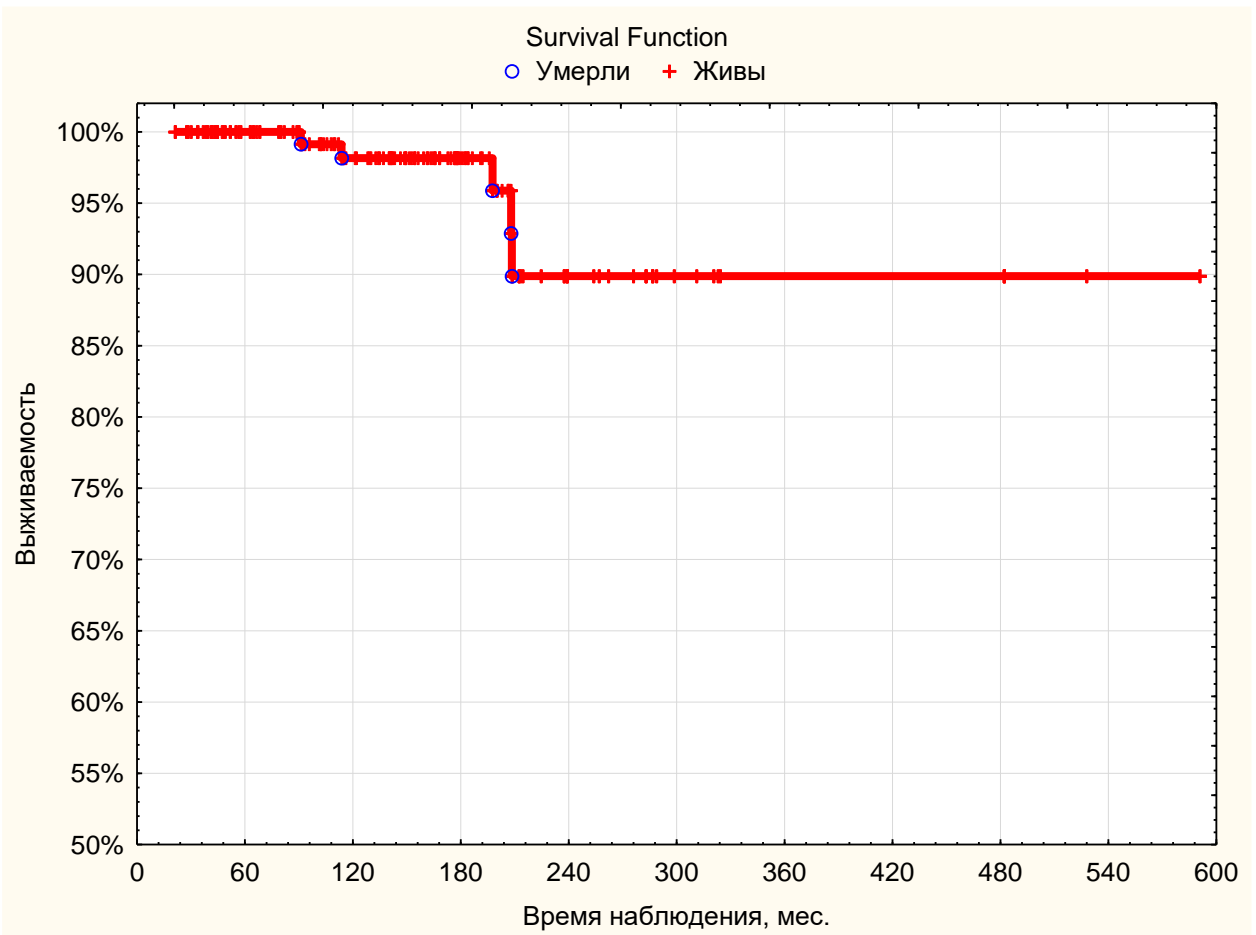


Рисунок 35 – Выживаемость без прогрессирования для всех 163 пациентов



**Рисунок 36** – Общая выживаемость для всех 163 пациентов

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВДРЦЖ имеет благоприятный прогноз и согласно базе данных SEER показатель 5-летней выживаемости при отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования достигает почти 100%. Отмечается незначительное снижение 5-летней выживаемости при наличии регионарных метастазов до 98,3% и двукратное снижение при наличии признаков отдаленного метастазирования [20]. Учитывая особенности метастазирования РЦЖ, отмечается высокий процент регионарных рецидивов, являющихся актуальной проблемой на данный момент [141]. Согласно данным литературы основными факторами, влияющими на риск развития рецидива ВДРЦЖ являются мультифокальное поражение и ЭТИ, однако стоит учитывать объем и радикальность первично выполненного хирургического лечения [30, 72, 85, 140]. При выполнении хирургического лечения по поводу РЦЖ доля, в которой локализуется опухоль должна быть удалена целиком; оперативное вмешательство должно быть выполнено экстрафасциально; при наличии метастатических узлов в области боковой клетчатки шеи, необходимо тотальное удаление щитовидной железы и выполнение боковой лимфодиссекции шеи. Оперативные вмешательства в объеме субтотальной резекции ЩЖ, энуклеация опухолевого узла, экономные резекции выполненные при РЦЖ расцениваются как неадекватные [40, 50].

На сегодняшний день не существует единого мнения относительно объема боковой лимфодиссекции при РЦЖ. В различных лечебно-профилактических учреждениях выполняются боковые лимфодиссекции, включающие удаление клетчатки с ЛУ II, III, IV уровней либо III и IV уровней. Однако стоит учитывать, что это может привести к снижению эффективности и ухудшению результатов лечения, что остается предметом продолжающихся дискуссий.

После проведенного лечения пациенты находятся под динамическим наблюдением длительное время. При выявлении признаков структурного рецидива проводится комплекс диагностических мероприятий с целью раннего его выявления и лечения. Одним из возможных методов диагностики является

исследование уровня ТГ в смыве из пункционной иглы. Метод ТАБ-ТГ обладает высокой диагностической эффективностью [16, 51]. По данным литературы чувствительность и специфичность метода ТАБ – 80% и 100%; ТАБ-ТГ 95% и 90%; и при комбинации методов (ТАБ + ТАБ-ТГ) 96% и 90%, соответственно. Несмотря на высокую диагностическую эффективность метода ТАБ-ТГ, существует проблема в отсутствии единого порогового значения и неопределенности влияния, циркулирующих в крови АТ-ТГ на результат ТАБ-ТГ.

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

Всего в исследование включено 249 больных ВДРЩЖ с распределением на группы диагностики и лечения. 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. При подтверждении метастатического поражения ЛУ, выполнялось хирургическое лечение, при отсутствии поражения – динамическое наблюдение.

Для оценки информативности метода ТАБ-ТГ в диагностике рецидивов ВДРЩЖ включено 55 пациентов, у которых по данным УЗИ выявлено и пунктировано 74 образования различных локализаций. Послеоперационное гистологическое исследование образцов проведено в 53 случаях из 74 (41 пациенту из 55). Динамическое наблюдение рекомендовано 14 пациентам и за период наблюдения признаков рецидива не выявлено. По результатам ТАБ в 32(43,2%) случаях отмечена положительная цитология; в 23(31,1%) – отрицательная и в 19(25,7%) случаях – неинформативный результат. Чувствительность, специфичность и точность метода ТАБ составили 86,2%, 50% и 75,6%, соответственно.

Мы определили зависимость уровня ТГ в смывах от наличия рецидива по данным послеоперационного гистологического исследования, критическая точка по Юдену – значение ТГ 53,25 нг/мл. 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. 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 диагностической эффективности: чувствительность 97,2%, специфичность 100 %, точность 98,1%.

При анализе влияния циркулирующих в 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].

Для оценки информативности метода ТАБ-ТГ включены также 64 (53,8 %) больных с впервые выявленным ВДРЦЖ с сохранной ЩЖ и увеличенными ЛУ, подозрительными в отношении метастатического поражения. 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. В случае отсутствия признаков метастатического поражения ЛУ пациентам (26/64) рекомендовано хирургическое лечение исключительно в области первичного опухолевого очага без выполнения лимфодиссекций. За период динамического наблюдения в течение 2-х лет признаков метастатического поражения ЛУ в данной группе не выявлено.

По данным цитологического исследования в 31(43,66%) случае получен положительный результат; в 31(43,66%) –отрицательный; в 9(12,68%) случаях – результат неинформативен. Чувствительность, специфичность и точность метода ТАБ составили 88,5%, 56,3% и 76,2%, соответственно.

Определена зависимость уровня ТГ в смывах из пункционной иглы от наличия метастатического поражения по данным гистологического исследования, критическая точка по Юдену – значение ТГ 7,4 нг/мл. 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 в анамнезе ПМЗО, полученные данные о низком значении уровня ТГ в смыве из пункционной иглы позволило исключить метастазы ВДРЦЖ 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. Своевременная и полноценная диагностика является также ключом к успеху в лечении больных РЦЖ.

Группа больных, у которых был диагностирован рецидив ВДРЩЖ является основной при исследовании информативности метода ТАБ-ТГ, данные пациенты включены также в группу лечения. Группу лечения составили 163(65,5%) пациента, которым выполнялось повторное хирургическое вмешательство. У 135(83%) пациентов была выявлена I стадия заболевания, у 22(13%) II стадия и у 6(4%) пациентов III стадия. Все 163 пациента были распределены на подгруппы в зависимости от причины выполнения повторной операции: регионарный рецидив- 128(78,5%); истинный локальный рецидив – 22(13,5%) больных, локорегионарный – 6(3,7%). При оценке локализации регионарных рецидивов в 72(56,3%) случаях выявлены метастазы в центральной зоне; в 41(32%) случае в области боковой клетчатки шеи; и в 15(11,7%) случаях метастазы в области боковой и центральной клетчатки шеи.

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 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 анализе 1-й группы пациентов отмечено, что при распространенности первичной опухоли T3-T4 в 10(18,2%) случаях не была выполнена ЦЛД при первичном лечении. Регионарный рецидив в центральной зоне значительно чаще выявлялся у пациентов с распространенностью опухоли T1-T2 ( $p=0,035$ ), что может быть ассоциировано с несовершенством предоперационной диагностики и недостаточным вниманием к интраоперационной ревизии центральной зоны. В 24(43,6%) случаях пациентам со статусом ЛУ N1b было выполнено оперативное вмешательство без включения в объем ЦЛД, что послужило причиной выполнения повторной операции.

Во 2-ой группе 25(78,1%) больным была выполнена ЦЛД одномоментно с тиреоидэктомией, у 7(21,9%) ЦЛД не была включена в объем первичного

оперативного вмешательства и была выполнена после выявления метастазов в центральной зоне.

У пациентов обеих групп преимущественно отмечен классический вариант ПРЦЖ и 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 развитие 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 (ATA 2015) и выявлено, что регионарный рецидив развивался чаще у пациентов групп низкого и умеренного риска (различия между группами статистически значимы  $p = 0,002$  и  $0,046$ ).

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 показателем необходимости более тщательной ревизии данной области.

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%.

В группу больных ВДРЦЖ с регионарным рецидивом в области боковой клетчатки шеи включено 56 человек. В группе с регионарным рецидивом статистически значимо больше пациентов старше 55 лет ( $p=0,040$ ). Возраст старше 55 лет является прогностически значимым фактором, влияющим на частоту развития регионарного рецидива в области боковой клетчатки шеи ( $p=0,002$ ). У пациентов данной группы преимущественно был отмечен ПРЦЖ (91%), для оценки влияния морфологического варианта РЦЖ диффузно-склерозирующий, вариант из высоких клеток ПРЦЖ, широкоинвазивный и инкапсулированный ангиоинвазивный ФРЦЖ классифицированы, как агрессивные. При однофакторном анализе отмечено статистически значимое влияние агрессивного варианта ВДРЦЖ на частоту развития регионарного рецидива ( $p=0,024$ ).

У 5(8,9%) больных при первичном хирургическом лечении не было признаков метастатического поражения ЛУ боковой клетчатки шеи, у 18(32,1%) больных из 56 ранее было отмечено поражение ЛУ шеи с двух сторон. Выявлено, что наличие метастатических узлов в боковой клетчатке шеи при первичном обращении является прогностически значимым фактором, увеличивающим риск развития регионарного рецидива ( $p=0,017$ ).

По данным однофакторного анализа отмечено также статистически значимое влияние стадии опухолевого процесса на риск развития регионарных рецидивов в области боковой клетчатки шеи ( $p=0,014$ ), так I стадию заболевания имели 36(64,3%) больных; II-15(26,8%) и III-5(8,9%). РЙТ после первичного лечения была проведена 33(58,9%) пациентам из 56, однако влияния факта проведения РЙТ на риск развития рецидива у данных больных не выявлено.

Таким образом, при анализе факторов, влияющих на риск развития регионарных рецидивов в области боковой клетчатки шеи, агрессивный вариант

РЦЖ, стадия заболевания, статус ЛУ N1b, возраст являются статистически значимыми.

При оценке локализации метастатических узлов, наиболее часто вовлекаемой зоной являлись уровни III(44,6%), IV(33,9%) и VB(26,8%). В 35,7% случаев рецидивные узлы локализовались в области V уровня, что является аргументом в пользу необходимости включения в объем БЛД клетчатки данного уровня ЛУ. Включение I уровня ЛУ в объем БЛД не рекомендуется ввиду малой частоты поражения ЛУ данной группы. По результатам проведенного исследования у 5(8,9%) пациентов регионарный рецидив был выявлен в области ЛУ I группы, все они были старше 55 лет и имели множественное поражение ЛУ боковой клетчатки шеи с 2 сторон.

Наиболее часто (65%) рецидивные узлы были локализованы по заднебоковой поверхности внутренней яремной вены II, III, IV уровней, что ассоциировано с недостаточной лимфодиссекцией в области влагалища сосудистого пучка на всем протяжении. У 6 пациентов были выявлены атипичные локализации рецидивных узлов-ретрофарингеальная область. Всем пациентам с рецидивом РЦЖ и мультизональным поражением боковой клетчатки шеи при первичном лечении, рекомендуется выполнение КТ с в/в контрастированием для выявления нетипичных локализаций рецидивных узлов, оценки распространенности поражения, инвазии в прилежащие структуры.

Из 163 больных, которым выполнено повторное хирургическое лечение, 52(31,9%) было выполнено оперативное вмешательство в области ЩЖ /ложа и путей лимфатического оттока: 35(21,5%) – изолированно в области первичного очага и 17(10,4%) – также в области клетчатки шеи. В 22(42,3%) случаях выявлен истинный локальный рецидив. В зависимости от объема первичного хирургического лечения пациенты были разделены на 2 группы: группа 1- 28(53,8%) пациентов, которым были выполнены неадекватные объемы операций с нарушением онкологических принципов (Субтотальная резекция ЩЖ -12(23,1%); Энуклеация опухолевого узла – 5(9,6%); Резекция ЩЖ- 11 (21,2%)); во 2-ю группу включены 24(46,2%) пациента, которым выполнено первичное хирургическое

лечение, соответствующее онкологическим принципам (гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка -18(34,6%); Тиреоидэктомия -6(11,5%)).

При анализе учреждений, в которых выполнялись неадекватные объемы первичного хирургического лечения выявлено, что нарушение онкологических принципов статистически значимо больше встречалось в ЛПУ общего хирургического профиля- 19(67,8%) случаев; и в 5(17,8%) случаях в специализированных онкологических, в 4(14,3%) случаях в эндокринологических учреждениях. В группе с истинным рецидивом было также статистически значимо больше пациентов, оперированных в учреждениях общего хирургического профиля ( $p < 0,05$ ).

При анализе распространенности первичной опухоли в 1-ой группе пациентов выявлено, что T1-T2 имели 25(89,3%) пациентов, T3-T4 3(10,7%). При распространенности T3 2 пациентам при первичном лечении выполнены субтотальные резекции ЩЖ и пациенту с распространенностью первичной опухоли T4 выполнена энуклеация опухолевого узла. У 3 пациентов по данным предоперационного исследования было отмечено метастатическое поражение ЛУ шеи ( N1a-1; N1b-2), при этом выполнены энуклеации опухолевого узла и субтотальные резекции ЩЖ с лимфодиссекциями различного объема.

По результатам выполненного исследования истинный рецидив выявлен у 4(80%) пациентов после энуклеаций опухолевого узла; у 6(54,5%) пациентов после атипичных резекций ЩЖ; у 6(50%) после субтотальных резекций ЩЖ. Таким образом, частота развития локальных рецидивов после операций, выполненных с нарушением онкологических принципов, составляет 57,1%.

По данным анализа 2-ой группы в 18(75%) случаях отмечена распространенность первичной опухоли T1-T2, в 6(25%) случаях T3-T4. При распространенности опухоли T3-T4 4 пациентам были выполнены гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка. У 10(41,7%) больных по данным предоперационного обследования были также выявлены регионарные метастазы (N1a-4; N1b-6) и 7 пациентам из них были выполнены гемитиреоидэктомии с

лимфодиссекциями различного объема. В результате исследования локальный рецидив после гемитиреоидэктомий выявлен у 5(27,8%) пациентов из 18.

При повторном оперативном вмешательстве, после ранее выполненных тиреоидэктомий, 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. В 40% тиреоидный остаток был локализован в области входа возвратного гортанного нерва в гортань; в 40% в проекции нижней щитовидной артерии; в 20% в проекции верхней щитовидной артерии.

Одним из аргументов в пользу минимального объема оперативного вмешательства является снижение риска развития специфических послеоперационных осложнений. В случае 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. Выполнить объективную оценку частоты развития специфических осложнений, после выполнения тиреоидэктомий, в данной когорте больных невозможно ввиду малой выборки. Из представленных данных следует вывод, что при выполнении повторного хирургического лечения после неадекватных операций отмечается двукратное увеличение частоты развития послеоперационных осложнений ( $p < 0,5$ ).

По данным однофакторного регрессионного анализа не выявлено статистически значимых клинико-морфологических факторов, влияющих на частоту развития локального рецидива. Таким образом, основополагающим фактором, влияющим на риск развития рецидива, является объем первичного оперативного вмешательства. При выполнении адекватных объемов хирургического лечения достоверно ниже риск развития рецидива и послеоперационных осложнений.

Больные ВДРЩЖ требуют длительного наблюдения ввиду высокого риска развития рецидива. В большинстве случаев (36,8%) рецидив был выявлен в

течение 1-го года после первичного хирургического лечения, в 16,6% случаев через 10 лет и более. Самый поздний рецидив отмечен через 37,6 лет, проявившийся в виде метастазов в центральной зоне и опухоли в оставшейся доли ЩЖ. Показатель выживаемости без прогрессирования после первичного лечения составил  $63,2 \pm 3,8\%$  на 1-м году наблюдения и  $21,5 \pm 3,2\%$  на 5 году. Общая 5-летняя выживаемость пациентов, которым выполнено повторное хирургическое вмешательство составила 100%, 10-летняя  $98,2 \pm 1,3\%$ . 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) клиничко-морфологические: агрессивный вариант ВДРЩЖ, стадия заболевания, статус ЛУ N1b, возраст; 2) Объем первичного оперативного вмешательства. Клиничко-морфологических 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 РЦЖ и пациентам с мультизональным поражением боковой клетчатки шеи при первичном лечении рекомендуется выполнение КТ шеи с внутривенным контрастированием.
3. Лечение больных РЦЖ должно выполняться в специализированных онкологических учреждениях с соблюдением онкологических принципов.
4. Применение метода ТАБ-ТГ позволяет усовершенствовать диагностику рецидивов и регионарных метастазов ВДРЦЖ.
5. Ввиду риска развития рецидива РЦЖ, тщательное наблюдение за больными необходимо проводить не только в течение первых лет после проведенного лечения, но и в более поздние сроки.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

18-ФДГ – 18-фтордезоксиглюкоза

АГ – антиген

АТ-антитело

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

БЛД – боковая лимфодиссекция

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВДРЩЖ – высокодифференцированный рак щитовидной железы

ЗНО – злокачественное новообразование

ИМА – иммунометрический анализ

ИО – истинноотрицательный результат

ИП – истинноположительный результат

КТ – компьютерная томография

ЛО – ложноотрицательный результат

ЛП – ложноположительный результат

ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения

ЛУ – лимфатический узел

МРЛД – модифицированная радикальная лимфодиссекция

МРТ – магнитно-резонансная томография

нг/мл – нанограмм на миллилитр крови

ОВ – общая выживаемость

ОФЭКТ-КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией

ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией

РИА – радиоиммунный анализ

РЙТ – радиойодтерапия

РСВТ – радиоизотопное сканирование всего тела

РЩЖ – рак щитовидной железы

СЛД – селективная лимфодиссекция

ТАБ – тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия

ТАБ-ТГ – исследование уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы

ТГ – тиреоглобулин

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФРЩЖ – фолликулярный рак щитовидной железы

ЦЛД – центральная лимфодиссекция

ЩЖ – щитовидная железа

ЭТИ – экстратиреоидная инвазия

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абалмасов, В.Г. Ультразвуковое исследование оперированной щитовидной железы / В.Г. Абалмасов, Е.А. Ионова. – М.: Медпрактика-М, 2008. – 92 с.
2. Абросимов, А.Ю. Новая международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы / А.Ю. Абросимов // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 1. – С. 37-45.
3. Алтунина, В.С. Ультразвуковая диагностика рецидивов рака щитовидной железы : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.19 / Алтунина Валентина Семеновна; Мед. радиологич. науч. центр РАМН. – Обнинск, 1996. – 118 с.
4. Ахмедова, Ф.Б. Комплексная лучевая диагностика узловых образований щитовидной железы : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.19 / Ахмедова Фатима Бадавиевна; [Место защиты: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московская медицинская академия"]. – Москва, 2004. – 124 с.
5. Барчук, А.С. Рецидивы дифференцированного рака щитовидной железы / А.С. Барчук // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 35-41.
6. Белобородов, В.А. Рецидивный рак щитовидной железы / В.А. Белобородов // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Саранск, 2000. – С. 55-58.
7. Бельцевич, Д.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год / Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко, П.О. Румянцев [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 6-27. – doi: 10.14341/serg201716-27.
8. Бочкарева, О.В. Ультразвуковая диагностика регионарных рецидивов рака щитовидной железы / О.В. Бочкарева, Г.Т. Синюкова, Е.Г. Матякин [и др.] // Вестник хирургии. – 2012. – № 4. – С. 58-60.

9. Ванушко, В.Э. Прогноз хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы / В.Э. Ванушко, Н.С. Кузнецов, К.В. Ланцаков // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 19.

10. Вараксин, В.В. Хирургическая тактика при дифференцированном раке щитовидной железы и узловых формах зоба : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.27, 14.00.14 / Вараксин Виктор Васильевич; Ижев. гос. мед. акад. – Ижевск, 2004. – 23 с.

11. Галушко, Д.А. Роль гибридных методов исследований в оптимизации диагностики и тактики лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.12 / Галушко Дмитрий Анатольевич; [Место защиты: ФГУ "Российский научный центр рентгенорадиологии"]. – Москва, 2014. – 138 с.

12. Гаспарян, С.Н. Ультразвуковой и сцинтиграфический мониторинг тиреоидного остатка после операций на щитовидной железе различного объема / С.Н. Гаспарян, О.С. Попов, В.Д. Завадовская [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 5. – С. 146-154.

13. Гелиашвили, Т.М. Основы применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой при дифференцированном раке щитовидной железы после первичного лечения / Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Н.Г. Афанасьева // Опухоли головы и шеи. – 2017. – № 1. – С. 12-21.

14. Гостимский, А.В. Современный подход к проблеме диагностики и лечения больных раком щитовидной железы / А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, Ю.В. Кузнецова // Вестник хирургии. – 2014. – № 173 (6). – С. 85-89.

15. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 252 с.

16. Зураева, З.Т. 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.] // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 17-25.

17. Кондратьева, Т.Т. Цитологические и гистологические корреляции в диагностике рака щитовидной железы и его морфологических вариантов / Т.Т. Кондратьева // Онкохирургия. – 2010. – № 3. – С. 90-91.

18. Новожилова, Е.Н. Показания к повторным операциям при раке щитовидной железы : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.14 / Новожилова Елена Николаевна; Моск. научно-исслед. онкологич. ин-т. – Москва, 1998. – 27 с.

19. Ольшанский, В.О. Клиническая оценка ультразвукового метода и выбор оптимального объема оперативного вмешательства у больных с опухолями щитовидной железы. Методические рекомендации / В.О. Ольшанский, С.А. Сергеев, Е.Ю. Трофимова [и др.]. – Москва, 1997. – 7 с.

20. Пачес, А.И. Рак щитовидной железы / А.И. Пачес, Р.М. Пропп. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Центр внедрения достижений науки и техники, 1995. – 372 с.

21. Понкина, О.Н. Классификация опухолей щитовидной железы (ВОЗ 2017): акцент на прогноз / О.Н. Понкина // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 53-59.

22. Припачкина, А.П. Возможности ультразвукового метода исследования в диагностике опухолей щитовидной железы : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.14 / Припачкина Александра Павловна; Онкологич. НИЦ. – Москва, 1997. – 26 с.

23. Рак щитовидной железы: Современные подходы к диагностике и лечению / П.О. Румянцев, А.А. Ильин, У.В. Румнцева, В.А. Саенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.

24. Романов, И.С. Эволюция хирургических доступов при шейных лимфодиссекциях / И.С. Романов, Л.П. Яковлева, Д.Б. Удинцов [и др.] // Анналы хирургии. – 2012. – № 5. – С. 11-17.

25. Синюкова, Г.Т. Современные технологии ультразвуковой визуализации в диагностике местного рецидива рака щитовидной железы / Г.Т. Синюкова, Е.А. Гудилина, Т.Ю. Данзанова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 9-3 (51). – С. 81-84.

26. Солодкий, В.А. Влияние экстратиреоидной инвазии на метастазирование при папиллярном раке щитовидной железы / В.А. Солодкий, Д.К. Фомин, Д.А. Галушко [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 183-191. – doi: 10.14341/serg12236.

27. 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 РНЦРР. – 2017. – № 1. – С. 10.

28. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.

29. Уэй, Я.Д. Папиллярный рак щитовидной железы : клинические проявления, рецидивы и прогноз / Я.Д. Уэй // Вестник хирургии Грекова. – 2006. – Т. 165, № 1. – С. 43-45.

30. Фадеев, В.В. Узловой зоб: дискуссионные проблемы и негативные тенденции клинической практики: клиническое эссе / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2007. – № 3. – С. 5-14.

31. Чиссов, В.И. Показания к повторным операциям при раке щитовидной железы / В.И. Чиссов, В.О. Ольшанский, Е.Ю. Трофимова [и др.] // Российский онкологический журнал. – 1998. – № 1. – С. 27-29.

32. Яйцев, С.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика, пути профилактики и прогнозирования рака щитовидной железы: автореферат дис. ... д-ра медицинских наук / Яйцев Сергей Владимирович. – Челябинск, 2000. – 43 с.

33. Adam, M.A. Exploring the relationship between patient age and cancer-specific survival in papillary thyroid cancer: rethinking current staging systems / M.A. Adam // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 4415-4420.
34. Agrawal, N. 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.] // *Head Neck.* – 2017. – Vol. 39. – P. 1269-1279.
35. Alexander, E.K. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules / E.K. Alexander, J.P. Heering, C.B. Benson [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 4924-4927. – doi: 10.1210/jc.2002-020865.
36. Amoako-Tuffour, Y. Papillary thyroid cancer recurrence 43 Years following Total Thyroidectomy and radioactive iodine ablation: a case report / Y. Amoako-Tuffour, M.E. Graham, M. Bullock [et al.] // *Thyroid Res.* – 2017. – Vol. 10. – P. 8-12.
37. Appetecchia, M. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma / M. Appetecchia, G. Scarcello, E. Pucci [et al.] // *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research.* – 2002. – Vol. 21(2). – P. 159-164.
38. Ardito, G. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy / G. Ardito, L. Revelli, E. Giustozzi [et al.] // *Clin Nucl Med.* – 2013. – Vol. 38(1). – P. 25-108.
39. Asimakopoulos, P. Differentiated and Medullary Thyroid Cancer: Surgical Management of Cervical Lymph Nodes / P. Asimakopoulos, I.J. Nixon, A.R. Shaha // *Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 29. – P. 283-289.
40. Attie, J.N. Elective dissection of the neck in papillary carcinoma of the thyroid / J.N. Attie, R.A. Khafif, R.M. Steckler // *Am. J. Surg.* – 1971. – Vol. 122. – P. 464-467.
41. Barczynski, M. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer / M. Barczynski, A. Konturek, M. Stopa [et al.] // *Br J Surg.* – 2013. – Vol. 100. – P. 410-418.

42. Baskin, H.J. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes / H.J. Baskin // *Thyroid*. – 2004. – Vol. 14. – P. 959-963. – doi: 10.1089/thy.2004.14.959.
43. Berends, D. Columnar-cell carcinoma of the thyroid / D. Berends, P.J. Mouthaan // *Histopathology*. – 1992. – Vol. 20(4). – P. 360-632.
44. Bernier, M.O. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer / M.O. Bernier, O. Morel, P. Rodien [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2005. – Vol. 32. – P. 1418-1421.
45. Bibbins-Domingo, K. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / K. Bibbins-Domingo, D.C. Grossman, S.J. Curry [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317. – P. 1882-1887. – doi: 10.1001/jama.2017.4011.
46. Bocca, E. Functional neck dissection. A description of operative technique / E. Bocca, O. Pignataro, C.T. Sasaki // *Arch Otolaryngol*. – 1980. – Vol. 106. – P. 524-527.
47. Bocca, E. Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases / E. Bocca, O. Pignataro, C. Oldini [et al.] // *Laryngoscope*. – 1984. – Vol. 94. – P. 942-945.
48. Boi, F. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies / F. Boi, G. Baghino, F. Atzeni [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2006. – Vol. 91. – P. 1364-1369.
49. Bongiovanni, M. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: cytomorphological characteristics of 11 cases with histological correlation and literature review / M. Bongiovanni, M. Mermod, S. Canberk [et al.] // *Cancer*. – 2017. – Vol. 125. – P. 389-397.

50. Buckwalter, J.A. Cancer of the thyroid in youth / J.A. Buckwalter, N.J. Gurril, C.G. Thomas // *World J. Surg.* – 1981. – Vol. 5. – P. 15-25.
51. Cancer Staging Manual [Электронный ресурс] // American Joint Committee on Cancer. – 2021. – Режим доступа: <https://cancerstaging.org/referencetools/deskreferences/Pages/default.aspx>.
52. Cappiello, J. Shoulder disability after different selective neck dissections (levels II-IV versus levels II-V): a comparative study / J. Cappiello, C. Piazza, M. Giudice [et al.] // *Laryngoscope.* – 2005. – Vol. 115. – P. 259-263.
53. Carty, S.E. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer / S.E. Carty, D.S. Cooper, G.M. Doherty [et al.] // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1153-1158.
54. Chiovato, L. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens / L. Chiovato, F. Latrofa, L.E. Braverman [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 346-351.
55. Christine, L.H. Grebe, Serum Thyroglobulin, High-Resolution Ultrasound, and Lymph Node Thyroglobulin in Diagnosis of Differentiated Thyroid Carcinoma Nodal Metastases / L.H. Christine, S. Snozek, P. Eugene [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2007. – Vol. 92(11). – P. 4278-4281.
56. Chung, J.K. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation / J.K. Chung, Y.J. Park, T.Y. Kim [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2020. – Vol. 57. – P. 215-221.
57. Cignarelli, M. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology / M. Cignarelli, A. Ambrosi, A. Marino [et al.] // *Thyroid.* – 2003. – Vol. 13. – P. 1163-1167.
58. Ciocchi, R. Recurrent differentiated thyroid cancer: to cut or burn / R. Ciocchi, S. Trastulli, A. Sanguinetti [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 89.

59. Clark, P. Can we interpret serum thyroglobulin results? / P. Clark, J. Franklyn // *Ann Clin Biochem.* – 2012. – Vol. 49(Pt 4). – P. 313-322. – doi: 10.1258/acb.2011.011248.
60. Coatesworth, A.P. Cervical metastasis in papillary carcinoma of the thyroid: a histopathological study / A.P. Coatesworth, K. MacLennan // *Int J Clin Pract.* – 2002. – Vol. 56. – P. 241-242.
61. Colonna, M. Descriptive analysis of the incidence of thyroid cancer between 1982 and 2012 in France using cancer registries data / M. Colonna, P. Delafosse, A. Guizard [et al.] // *Bull. Epidemiol. Hebd.* – 2016. – Vol. 11. – P. 206-213.
62. Cooper, D.S. 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.] // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1167-1214.
63. Cui, L. Clinical outcomes of multifocal papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis / L. Cui, D. Feng, C. Zhu [et al.] // *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* – 2022. – Vol. 7(4). – P. 1224-1234. – doi: 10.1002/lio2.824.
64. Cunha, N. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer / N. Cunha, F. Rodrigues, F. Curado [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2007. – Vol. 157. – P. 101-107.
65. Davies, L. Current Thyroid Cancer Trends in the United States / L. Davies, H. G. Welch // *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.* – 2014. – Vol. 140(4) – P. 317.
66. Dralle, H. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma / H. Dralle, I. Damm, G.F. Scheumann [et al.] // *Surg Today.* – 1994. – Vol. 24(2). – P. 112-121. – doi: 10.1007/BF02473391.
67. Duren, M. Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients / M. Duren, A.E. Siperstein, W. [Shen et al.] // *Surgery.* – 1999. – Vol. 126(1). – P. 13-19.
68. Ericsson, U.B. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase

immunosorbent radioassay / U.B. Ericsson, S.B. Christensen, J.I. Thorell [et al.] // *Clinical Immunology and Immunopathology*. – 1985. – Vol. 37. – P. 154-162.

69. Eskander, A. Pattern of spread to the lateral neck in metastatic well-differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis / A. Eskander, M. Merdad, J.L. Freeman [et al.] // *Thyroid*. – 2013. – Vol. 23. – P. 583-592.

70. Evans, H.L. Columnar-cell carcinoma of the thyroid: a report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma / H.L. Evans // *American Journal of Clinical Pathology*. – 1986. – Vol. 85(1). – P. 77-80.

71. Familiar, C. Risk factors of persistent disease at 5 years from diagnosis in differentiated thyroid cancer: study of 63 patients / C. Familiar, I. Moraga, T. Anton [et al.] // *Endocrinol Nutr*. – 2009. – Vol. 56. – P. 361-368.

72. Feng, J.-W. Determine the Optimal Extent of Thyroidectomy and Lymphadenectomy for Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma / J.-W. Feng, H. Pan, L. Wang [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10. – P. 363. doi: 10.3389/fendo.2019.00363.

73. Ferlito, A. Osvaldo Suárez: often-forgotten father of functional neck dissection (in the non-Spanish-speaking literature) / A. Ferlito, A. Rinaldo // *Laryngoscope*. – 2004. – Vol. 114. – P. 1177-1178.

74. Frasoldati, A. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer / A. Frasoldati, E. Toschi, M. Zini [et al.] // *Thyroid*. – 1999. – Vol. 9. – P. 105-111.

75. Gavilán, C. Five-year results of functional neck dissection for cancer of the larynx / C. Gavilán, J. Gavilán // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 1989. – Vol. 115. – P. 1193-1196.

76. Gavilán, J. Functional neck dissection: three decades of controversy / J. Gavilán, C. Gavilán, J. Herranz [et al.] // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. – 1992. – Vol. 101. – P. 339-341.

77. Gharib, H. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update

/ H. Gharib, E. Papini, J. Garber [et al.] // *Endocr Pract.* – 2016. – Vol. 22(5). – P. 622-639.

78. Ghossein, R. Problems and controversies in the histopathology of thyroid carcinomas of follicular cell origin / R. Ghossein // *Archives of pathology & laboratory medicine.* – 2009. – Vol. 133. – P. 683-691.

79. Giovanella, L. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma / L. Giovanella, L. Ceriani, A. Ghelfo [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2005. – Vol. 43. – P. 843-847.

80. Giovanella, L. Thyroglobulin measurement on fine-needle washout fluids: Influence of sample collection methods / L. Giovanella, L. Ceriani, S. Suriano [et al.] // *Diagn Cytopathol.* – 2009. – Vol. 37. – P. 42-44.

81. Gonzalez-Gonzalez, R. Papillary thyroid carcinoma: differential diagnosis and prognostic values of its different variants: review of the literature / R. Gonzalez-Gonzalez, R. Bologna-Molina, R.G. Carreon-Burciaga [et al.] // *ISRN Oncol.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 915-925. – doi: 10.5402/2011/915925.

82. Goropoulos, A. Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma / A. Goropoulos, K. Karamoshos, A. Christodoulou [et al.] // *World J Surg.* – 2004. – Vol. 28(12). – P. 1275-1281. – doi: 10.1007/s00268-004-7643-6.

83. Grani, G. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy / G. Grani, A. Fumarola // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 1970-1982. – doi: 10.1210/jc.2014-1098.

84. Guo, K. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis / K. Guo, Z. Wang // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2014. – Vol. 7(9). – P. 5393-5403.

85. Haddad, R.I. NCCN Clinical Practice Guidelines “Thyroid Carcinoma”. Plymouth Meeting: “National Comprehensive Cancer Network” / R.I. Haddad, L. Bischoff, V. Bernet // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2022. – Vol. 20(8). – P. 925-951.

86. Haugen, B.R.M. American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / B.R.M. Haugen, E.K. Alexander, K.C. Bible [et al.] // *Thyroid*. – 2015. – Vol. 26(1). – P. 1-133.

87. Hay, I.D. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients / I.D. Hay, G.B. Thompson, C.S. Grant [et al.] // *World J Surg*. – 2002. – Vol. 26(8). – P. 879-885.

88. Hay, I.D. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989 / I.D. Hay, E.J. Bergstralh, J.R. Goellner [et al.] // *Surgery*. – 1993. – Vol. 114. – P. 1050-1057.

89. Hong, E.K. Diagnostic value of computed tomography combined with ultrasonography in detecting cervical recurrence in patients with thyroid cancer / E.K. Hong, J. Kim, J. Lee [et al.] // *Head & Neck*. – 2018. – Vol. 41(5). – P. 1206-1212. – doi: 10.1002/hed.25538.

90. Hughes, D.T. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer / D.T. Hughes, M.L. White, B.S. Miller [et al.] // *Surgery*. – 2010. – Vol. 148. – P. 1100-1106.

91. Hughes, D.T. Central neck dissection for papillary thyroid cancer / D.T. Hughes, G.M. Doherty // *Cancer Control*. – 2011. – Vol. 18. – P. 83-88.

92. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M. [et al.] // *Cancer*. – 1998. – Vol. 83(12). – P. 2638-2648.

93. Iervasi, A. Serum thyroglobulin measurement: clinical background and main methodological aspects with clinical impact / A. Iervasi, G. Iervasi, A. Carpi [et al.] // *Biomed Pharmacother*. – 2006. – Vol. 60(8). – P. 414-424. – doi: 10.1016/j.biopha.2006.07.007.

94. Isgör, A. Boynun fonksiyonel ve cerrahi anatomisi / A. Isgör, A. Uludağ // *Tiroit* / A. Isgör, M. Uludağ, editors. – 1st. – Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. – P. 749-773.

95. Isgör, A. Tiroidin Fonksiyonel ve Cerrahi Anatomisi / A. Isgör, M. Uludağ, editors. – Tiroit, 2013. – P. 775-800.
96. Ito, Y. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients / Y. Ito, A. Miyauchi, H. Inoue [et al.] // World J Surg. – 2010. – Vol. 34. – P. 28-35.
97. Ito, Y. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe / Y. Ito, T. Jikuzono, T. Higashiyama [et al.] // World J Surg. – 2006. – Vol. 30. – P. 1821-1828.
98. Ito, Y. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: Massive but not minimal extension affects the relapse-free survival / Y. Ito, C. Tomoda, T. Uruno [et al.] // World journal of surgery. – 2006. – Vol. 30. – P. 780-786.
99. Ito, Y. Prognostic significance of the proportion of tall cell components in papillary thyroid carcinoma / Y. Ito, M. Hirokawa, A. Miyauchi [et al.] // World Journal of Surgery. – 2017. – Vol. 41. – P. 742-747.
100. Jalisi, S. Prognostic outcomes of tall cell variant papillary thyroid cancer: a meta-analysis / S. Jalisi, T. Ainsworth, M. LaValley [et al.] // Journal of Thyroid Research. – 2010. – Vol. 2010. – Article ID 325602.
101. Jeon, M.J. Serum antithyroglobulin antibodies interfere with thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of metastatic neck nodes in papillary thyroid carcinoma / M.J. Jeon, J.W. Park, J.M. Han [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – Vol. 98. – P. 153-160. – doi: 10.1210/jc.2012-2369.
102. Joseph, K.R. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: a meta-analysis / K.R. Joseph, S. Edirimanne, G.D. Eslick [et al.] // Int J Surg. – 2018. – Vol. 50. – P. 121-125.
103. Jukkola, A. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications / A. Jukkola, R. Bloigu, T. Ebeling [et al.] // Endocrine-related cancer. – 2004. – Vol. 11. – P. 571-579.
104. Kang, J.H. Prognostic implication of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with recurrent

papillary thyroid cancer / J.H. Kang, D.W. Jung, K.J. Pak [et al.] // *Head Neck*. – 2018. – Vol. 40(1). – P. 94-102. – doi: 10.1002/hed.24967.

105. Kazaure, H.S. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients / H.S. Kazaure, S.A. Roman, J.A. Sosa // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 19. – P. 1874-1880.

106. Khafif, A. Elective paratracheal neck dissection for lateral metastases from papillary carcinoma of the thyroid: is it indicated? / A. Khafif, R. Ben-Yosef, A. Abergel [et al.] // *Head Neck*. – 2008. – Vol. 30. – P. 306-310.

107. Kilfoy, B.A. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002 / B.A. Kilfoy, T. Zheng, T.R. Holford [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2009. – Vol. 20(5). – P. 525-531.

108. Kim, H.I. Surgeon volume and prognosis of patients with advanced papillary thyroid cancer and lateral nodal metastasis / H.I. Kim, T.H. Kim, J.-H. Choe [et al.] // *Br J Surg*. – 2018. – Vol. 105. – P. 270-278.

109. Kim, J.K. Cystic lateral lymph node metastases from papillary thyroid cancer patients / J.K. Kim, M.J. Kim, S.H. Choi [et al.] // *Laryngoscope*. – 2020. – Vol. 130(12). – P. E976-E981.

110. Kim, J.W. Extent of extrathyroidal extension as a significant predictor of nodal metastasis and extranodal extension in patients with papillary thyroid carcinoma / J.W. Kim, J.L. Roh, G. Gong [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2017. – Vol. 24. – P. 460-468.

111. Kim, K. Measurement of thyroglobulin level in lateral neck lymph node fine needle aspiration washout fluid in papillary thyroid cancer / K. Kim, J.S. Bae, J.S. Kim // *Gland Surg*. – 2021. – Vol. 10(9). – P. 2686-2694. – doi: 10.21037/gs-21-366.

112. Kim, S.K. Should Level V Be Routinely Dissected in N1b Papillary Thyroid Carcinoma? / S.K. Kim, I. Park, N. Hur [et al.] // *Thyroid*. – 2017. – Vol. 27(2). – P. 253-260. – doi: 10.1089/thy.2016.0364.

113. Konca Degertekin, C. Lymph node fine-needle aspiration washout thyroglobulin in papillary thyroid cancer: Diagnostic value and the effect of

thyroglobulin antibodies / C. Konca Degertekin, M.M. Yalcin, T. Cerit [et al.] // *Endocr Res.* – 2016. – Vol. 41(4). – P. 281-289. – doi: 10.3109/07435800.2016.1141936.

114. Krishnamurthy, S. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid bed / S. Krishnamurthy, D.G. Bedi, N.P. Caraway [et al.] // *Cancer.* – 2001. – Vol. 93(3). – P. 199-205. – doi: 10.1002/cncr.9029.

115. Kuhn, E. Different clonal origin of bilateral papillary thyroid carcinoma, with a review of the literature / E. Kuhn, L. Teller, S. Piana [et al.] // *Endocr Pathol.* – 2012. – Vol. 23(2). – P. 101-107.

116. Kupferman, M.E. Patterns of Lateral Neck Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma / M.E. Kupferman, M. Patterson, S.J. Mandel [et al.] // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* – 2004. – Vol. 130(7). – P. 857. – doi: 10.1001/archotol.130.7.857.

117. La Vecchia, C. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview / C. La Vecchia, M. Malvezzi, C. Bosetti [et al.] // *Int J Cancer.* – 2015. – Vol. 136. – P. 2187-2195. – doi: 10.1002/ijc.29251.

118. Lam, A.K. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: a 35-year comparative study at a single institution / A.K. Lam, C.Y. Lo // *Annals of Surgical Oncology.* – 2006. – Vol. 13(2). – P. 176-181.

119. Lam, A.K. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017 – Other Thyroid Tumors / A.K. Lam // *AJSP: Reviews&Reports.* – 2017. – Vol. 22(4). – P. 209-216.

120. Lei, J. Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma / J. Lei, J. Zhong, K. Jiang [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – P. 27022-27033.

121. Lim, Y.C. Occult lymph node metastases in neck level V in papillary thyroid carcinoma / Y.C. Lim, E.C. Choi, Y.H. Yoon [et al.] // *Surgery.* – 2010. – Vol. 147. – P. 241-245.

122. Lin, J.D. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma / J.D. Lin, T.C. Chao, C. Hsueh [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 16(9). – P. 2609-2616.

123. Liu, W. Risk factors of central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: A single-center retrospective analysis of 3273 cases / W. Liu, R. Cheng, Y. Su [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96(43). – P. e8365.
124. Liu, Z. Ultrasound lymphatic imaging for the diagnosis of metastatic central lymph nodes in papillary thyroid cancer / Z. Liu, R. Wang, J. Zhou [et al.] // *Eur Radiol*. – 2021. – Vol. 31(11). – P. 8458-8467.
125. Lloyd, R.V. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs / R.V. Lloyd, R.Y. Osamura, G. Kloppel [et al.]. – 4th ed. – Lyon: IARC, 2017.
126. Loyo, M. National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes / M. Loyo, R.P. Tufano, C.G. Gourin [et al.] // *Laryngoscope*. – 2013. – Vol. 123. – P. 2056-2063.
127. Manohar, P.M. Prognostic value of FDG-PET/CT metabolic parameters in metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer / P.M. Manohar, L.J. Beesley, E.L. Bellile [et al.] // *Clin Nucl Med*. – 2018. – Vol. 43. – P. 641-647. – doi: 10.1097/RLU.0000000000002193.
128. Matsuzu, K. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases / K. Matsuzu, K. Sugino, K. Masudo [et al.] // *World J Surg*. – 2014. – Vol. 38. – P. 68-79.
129. Mazzaferri, E.L. *Endocrine Tumors* / Eds E.L. Mazzaferri, N. Samaan. – Cambridge, 1993. – P. 278-333.
130. Mazzaferri, E.L. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma / E.L. Mazzaferri, R.J. Robbins, C.A. Chiovato [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – Vol. 88. – P. 1433-1441.
131. Mazzaferri, E.L. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer / E.L. Mazzaferri, S.M. Jhiang // *Am J Med*. – 1994. – Vol. 97(5). – P. 418-428. – doi: 10.1016/0002-9343(94)90321-2.
132. Medina, J.E. A rational classification of neck dissections / J.E. Medina // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 1989. – Vol. 100. – P. 169-176.

133. Mehanna, H. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up / H. Mehanna, T. Al-Maqbili, B. Carter [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99(8). – P. 2834-2843. – doi: 10.1210/jc.2013-2118.
134. Mirallié, E. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma / E. Mirallié, J. Visset, C. Sagan [et al.] // *World J Surg.* – 1999. – Vol. 23. – P. 970-973.
135. Mitchell, J. Avoidable reoperations for thyroid and parathyroid surgery: effect of hospital volume / J. Mitchell, M. Milas, G. Barbosa [et al.] // *Surgery.* – 2008. – Vol. 144. – P. 899-906.
136. Moon, J.H. 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.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 1061-1068. – doi: 10.1210/jc.2012-3291.
137. Morris, L.G. Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a matched-pair analysis of survival / L.G. Morris, A.R. Shaha, R.M. Tuttle [et al.] // *Thyroid.* – 2010. – Vol. 20(2). – P. 153-158.
138. Musacchio, M.J. Greater local recurrence occurs with "berry picking" than neck dissection in thyroid cancer / M.J. Musacchio, A.W. Kim, J.D. Vijungco [et al.] // *Am Surg.* – 2003. – Vol. 69(3). – P. 191-196.
139. Nahas, Z. The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma / Z. Nahas, D. Goldenberg, C. Fakhry [et al.] // *Laryngoscope.* – 2005. – Vol. 115(2). – P. 237-243. – doi: 10.1097/01.mlg.0000154725.00787.00.
140. Nixon, I.J. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical t1 and t2 well-differentiated thyroid cancer / I.J. Nixon, I. Ganly, S. Patel [et al.] // *Surgery.* – 2011. – Vol. 150. – P. 1242-1249.

141. Nixon, I.J. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy / I.J. Nixon // *Surgery*. – 2012. – Vol. 151. – P. 571-579.

142. Oertel, Y.C. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs / Y.C. Oertel, L. Miyahara-Felipe, M.G. Mendoza [et al.] // *Thyroid*. – 2007. – Vol. 17. – P. 1061-1066.

143. Ohshima, A. Indications for bilateral modified radical neck dissection in patients with papillary carcinoma of the thyroid / [et al.] // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 135. – P. 1194-1199.

144. Orlov, S. Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma / S. Orlov, D. Orlov, M. Shaytzig [et al.] // *Head Neck*. – 2009. – Vol. 31(6). – P. 782-788. – doi: 10.1002/hed.21020.

145. Ozaki, O. Modified neck dissection for patients with nonadvanced differentiated carcinoma of the thyroid / O. Ozaki, K. Ito, K. Kobayashi [et al.] // *World J. Surg.* – 1988. – Vol. 12. – P. 825-827.

146. Ozata, M. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer / M. Ozata, S. Suzuki, T. Miyamoto [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1994. – Vol. 79. – P. 98-105.

147. Pacini, F. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer / F. Pacini, L. Fugazzola, F. Lippi [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1992. – Vol. 74. – P. 1401-1404.

148. Park, J.H. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma / J.H. Park, Y.S. Lee, B.W. Kim [et al.] // *World J Surg.* – 2012. – Vol. 36. – P. 743-747.

149. Pellegriti, G. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors / G. Pellegriti, F. Frasca, C. Regalbuto [et al.] // *J. Cancer Epidemiol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-10.

150. Pelttari, H. Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study /

H. Pelttari, M.J. Välimäki, E. Löyttyniemi [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2010. – Vol. 163(5). – P. 757-763. – doi: 10.1530/EJE-10-0553.

151. Pereira, J.A. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma / J.A. Pereira, J. Jimeno, J. Miquel [et al.] // *Surgery.* – 2005. – Vol. 138(6). – P. 1095-1101. – doi: 10.1016/j.surg.2005.09.013.

152. Podnos, Y.D. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer / Y.D. Podnos, D. Smith, L.D. Wagman [et al.] // *Am Surg.* – 2005. – Vol. 71. – P. 731-734.

153. Polachek, A. Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer / A. Polachek, D. Hirsch, G. Tzvetov [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2011. – Vol. 34. – P. 855-860.

154. Popadich, A. 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.] // *Surgery.* – 2011. – Vol. 150. – P. 1048-1057.

155. Proye, C. Decision de curage ganglionnaire en chirurgie du cancer thyroïdien / C. Proye, A. Gontier, J.L. Quievreux [et al.] // *Chirurgie.* – 1990. – Vol. 116. – P. 290-295.

156. Radowsky, J.S. Impact of degree of extrathyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome / J.S. Radowsky, R.S. Howard, H.B. Burch [et al.] // *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.* – 2014. – Vol. 24. – P. 241-244.

157. Randolph, G.W. 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.] // *Thyroid.* – 2012. – Vol. 22. – P. 1144-1152.

158. Regalbuto, C. A diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathologic features and outcomes of 34 consecutive cases / C. Regalbuto, P. Malandrino, A. Tumminia [et al.] // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 21(4). – P. 383-389.

159. Rivera, M. Molecular, morphologic, and outcome analysis of thyroid carcinomas according to degree of extrathyroid extension / M. Rivera, J. Ricarte-Filho,

R.M. Tuttle [et al.] // *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. – 2010. – Vol. 20. – P. 1085-1093.

160. Robbins, K.T. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection / K.T. Robbins // *Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. – 2008. – Vol. 134(5). – P. 536-538.

161. Robbins, K.T. 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.] // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2002. – Vol. 128. – P. 751-758.

162. Roh, J.L. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone / J.L. Roh, J.Y. Park, C.I. Park [et al.] // *Ann Surg*. – 2007. – Vol. 245. – P. 604-610.

163. 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. Park // *Ann Surg Oncol*. – 2011. – Vol. 18. – P. 2245-2250. – doi: 10.1245/s10434-011-1600-z.

164. Ronga, G. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma / G. Ronga, M. Filesi, G. Ventroni [et al.] // *Eur J Nucl Med*. – 1999. – Vol. 26. – P. 1448-1452.

165. Rosario, P.W. Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and <sup>131</sup>I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence / P.W. Rosario, A.C. Xavier, M.R. Calsolari [et al.] // *Thyroid*. – 2011. – Vol. 21. – P. 49-53.

166. Ruegger, J.J. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables / J.J. Ruegger, I.D. Hay, E.J. Bergstralh [et al.] // *J. Clin. Endocrinol Metab*. – 1988. – Vol. 67(3). – P. 501-558.

167. Sakorafas, G.H. Preoperative detection of cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a surgical perspective / G.H. Sakorafas, S. Christodoulou, C. Lappas [et al.] // *Onkologie*. – 2009. – Vol. 32. – P. 762-766.

168. Sawka, A.M. Prognostic value of postsurgical stimulated thyroglobulin levels after initial radioactive iodine therapy in well-differentiated thyroid carcinoma / A.M. Sawka, S. Orlov, J. Gelberg [et al.] // *Head Neck*. – 2008. – Vol. 30. – P. 693-700.

169. Scherl, S. The effect of surgeon experience on the detection of metastatic lymph nodes in the central compartment and the pathologic features of clinically unapparent metastatic lymph nodes: what are we missing when we don't perform a prophylactic dissection of central compartment lymph nodes in papillary thyroid cancer? / S. Scherl, S. Mehra, J. Clain [et al.] // *Thyroid*. – 2014. – Vol. 24. – P. 1282-1288.

170. Schneider, D.F. Remnant uptake as a postoperative oncologic quality indicator / D.F. Schneider, K.A. Ojomo, H. Chen [et al.] // *Thyroid*. – 2013. – Vol. 23. – P. 1269-1276.

171. Shah, M.D. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection / M.D. Shah, F.T. Hall, S.J. Eski [et al.] // *Laryngoscope*. – 2003. – Vol. 113. – P. 2102-2107.

172. Shan, C.X. Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis / C.X. Shan, W. Zhang, D.Z. Jiang [et al.] // *Laryngoscope*. – 2012. – Vol. 122. – P. 797-804.

173. Shin, J.H. Implication of minimal extrathyroidal extension as a prognostic factor in papillary thyroid carcinoma / J.H. Shin, T.K. Ha, H.K. Park [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2013. – Vol. 11. – P. 944-947.

174. Simeone, J.F. Sonography in the follow-up of 100 patients with thyroid carcinoma / J.F. Simeone, G.H. Daniels, D.A. Hall [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. – 1987. – Vol. 148. – P. 45-49.

175. Sivanandan, R. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid / R. Sivanandan, K.C. Soo // *Br J Surg*. – 2001. – Vol. 88. – P. 1241-1244.

176. Snow, G.B. Management of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer / G.B. Snow, P. Patel, C.R. Leemans [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 1992. – Vol. 249(4). – P. 187-194. – doi: 10.1007/BF00178467.

177. So, Y.K. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A study of 551 resections / Y.K. So, Y.I. Son, S.D. Hong [et al.] // *Surgery.* – 2010. – Vol. 148. – P. 526-531.

178. Sohn, Y.M. Diagnostic performance of thyroglobulin value in indeterminate range in fine needle aspiration washout fluid from lymph nodes of thyroid cancer / Y.M. Sohn, M.J. Kim, E.K. Kim [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2012. – Vol. 53. – P. 126-131.

179. Sosa, J.A. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy / J.A. Sosa, H.M. Bowman, J.M. Tielsch [et al.] // *Ann Surg.* – 1998. – Vol. 228. – P. 320-330.

180. Spencer, C.A. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC) / C.A. Spencer // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 3615-3627.

181. Suárez, O. El problema de las metastasis linfaticas y alejadas del cancer de laringe e hipofaringe / O. Suárez // *Rev Otorrinolaryngol.* – 1963. – Vol. 23. – P. 83-99.

182. Sugitani, I. 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 [et al.] // *Surgery.* – 2004. – Vol. 135. – P. 139-148.

183. Sun, W. Risk factors for central lymph node metastasis in CNO papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis / W. Sun, X. Lan, H. Zhang [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(10). – P. e0139021. – doi: 10.1371/journal.pone.0139021

184. Surveillance Research Program NCI. Fast stats: an interactive tool for access to SEER cancer statistics [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://seer.cancer.gov/faststats>.

185. Thompson, N.W. Hürthle cell lesions of the thyroid gland // N.W. Thompson, E.L. Dunn, J.G. Batsakis [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1973. – Vol. 139(4). – P. 555-560.

186. Travagli, P. Le traitement chirurgical initial des epitheliomas differencies de la thyroide / P. Travagli, D. Blazquez, M. Schlumberger [et al.] // *Ann Endoc.* – 1983. – Vol. 44. – P. 273-275.

187. Tufano, R.P. Central Neck Dissection: Tecnique / R.P. Tufano, A. Potenza, G.W. Randolph // *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* / G.W. Randolph, editor. – 2nd. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. – P. 373-381.

188. Turanli, S. Is the type of dissection in lateral neck metastasis for differentiated thyroid carcinoma important? / S. Turanli // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2007. – Vol. 136(6). – P. 957-960. – doi: 10.1016/j.otohns.2006.12.013.

189. Tuttle, R.M. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system / R.M. Tuttle, H. Tala, J. Shah [et al.] // *Thyroid.* – 2010. – Vol. 20(12). – P. 1341-1349.

190. Udelsman, R. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma / R. Udelsman, E. Lakatos, P. Ladenson [et al.] // *Wld J. Surg.* – 1996. – Vol. 20(1). – P. 88-89.

191. Wada, N. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection / N. Wada, Q.Y. Duh, K. Sugino [et al.] // *Annals of Surgery.* – 2003. – Vol. 237(3). – P. 399-407.

192. Wang, F. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer / F. Wang, X. Yu, X. Shen [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2017. – Vol. 102(9). – P. 3241-3250.

193. Wang, T.S. A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary

thyroid cancer / T.S. Wang, K. Cheung, F. Farrokhyar [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 3477-3483.

194. Wang, T.S. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes / T.S. Wang, S. Dubner, L.A. Szynter [et al.] // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2004. – Vol. 130. – P. 110-113.

195. Weber, T. Impact of FDG-PET computed tomography for surgery of recurrent or persistent differentiated thyroid carcinoma / T. Weber, D. Ohlhauser, A. Hillenbrand [et al.] // *Horm Metab Res.* – 2012. – Vol. 44(12). – P. 904-908. – doi: 10.1055/s-0032-1316351.

196. Wenig, B.M. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases / B.M. Wenig, L.D. Thompson, C.F. Adair [et al.] // *Cancer.* – 1998. – Vol. 82. – P. 740-753.

197. Witte, J. Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer / J. Witte, P.E. Goretzki, J. Dieken [et al.] // *World J Surg.* – 2002. – Vol. 26. – P. 1017-1022.

198. Wu, L.M. The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis / L.M. Wu, H.Y. Gu, X.H. Qu [et al.] // *European Journal of Radiology.* – 2012. – Vol. 81(8). – P. 1798-1805.

199. Xu, B. Clinicopathologic features of fatal non-anaplastic follicular cell-derived thyroid carcinomas / B. Xu, T. Ibrahimasic, L. Wang [et al.] // *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.* – 2016. – Vol. 26. – P. 1588-1597.

200. Yamashita, H. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma / H. Yamashita, S. Noguchi, N. Murakami [et al.] // *Cancer.* – 1997. – Vol. 80. – P. 2268-2272.

201. Yang, J. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations / J. Yang // *Cancer.* – 2007. – Vol. 111(5). – P. 306-315.

202. Zetoune, T. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis / T. Zetoune, X. Keutgen, D. Buitrago [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 3287-3293.

203. Zhang, L. Role of thyroid ultrasound combined with thyroglobulin in the diagnosis of postoperative recurrence of thyroid cancer / L. Zhang, G. Zou // *Minerva Endocrinol.* – 2019. – Vol. 44(2). – P. 192-198. – doi: 10.23736/S0391-1977.18.02740-2.

204. Zhang, T. The differences between multifocal and unifocal papillary thyroid carcinoma in unilateral lobe: a meta-analysis / T. Zhang, L. He, Z. Wang [et al.] // *Front Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 657237.

205. Zhang, X.J. Should level V be included in lateral neck dissection in treating papillary thyroid carcinoma? / X.J. Zhang, D. Liu, D.B. Xu [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 304. – doi: 10.1186/1477-7819-11-304.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Диагностический и лечебный алгоритм

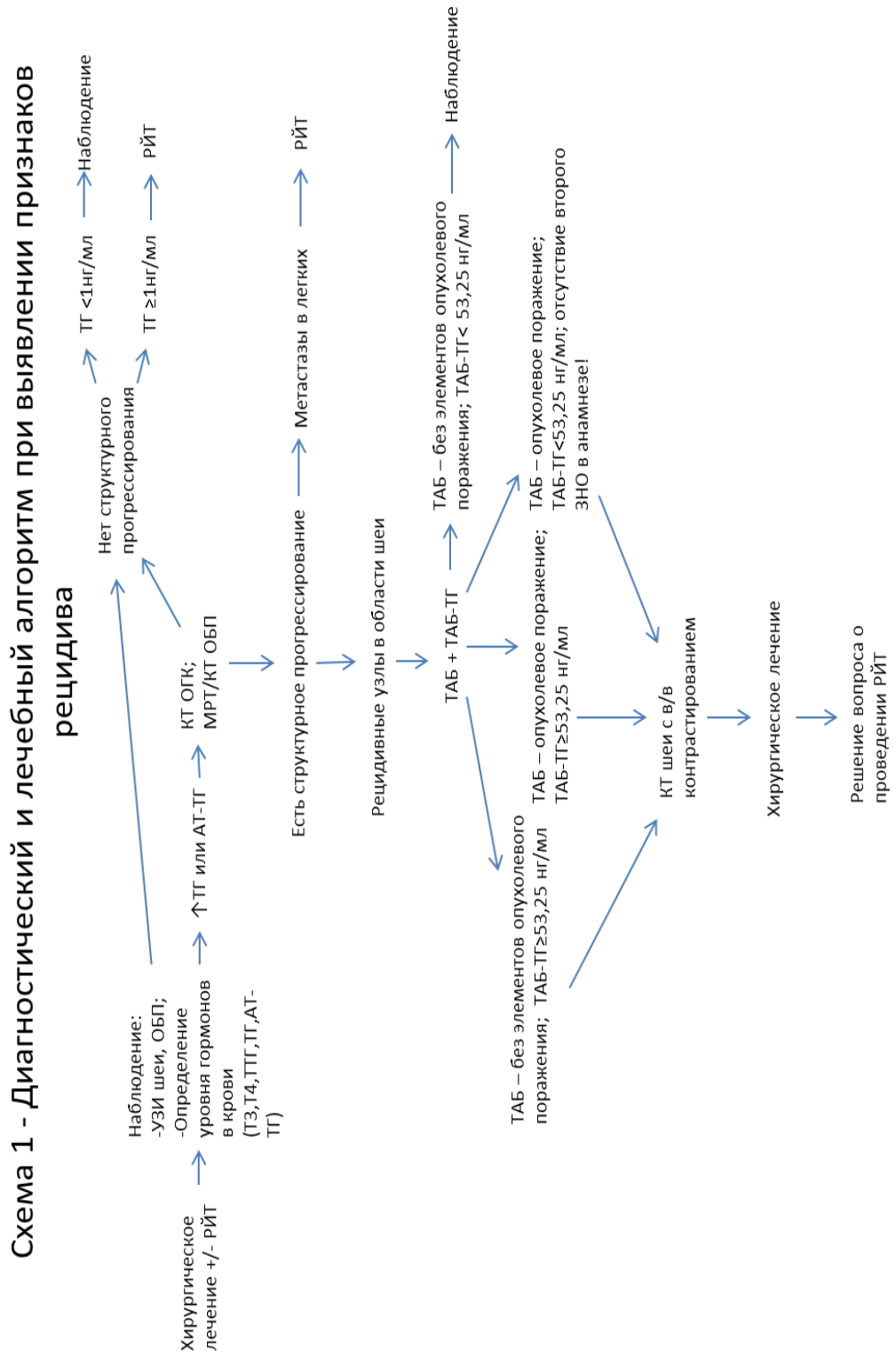


Рисунок А.1 – Диагностический и лечебный алгоритм при выявлении признаков рецидива