

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ИМ. Н.И.ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Черников Роман Анатольевич

Диагностика, клинико-морфологические особенности и комбинированное  
лечение папиллярного рака щитовидной железы

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук  
по специальностям:

14.01.12 - онкология

14.01.17 – хирургия

Научные консультанты:

д.м.н. профессор А.Н. Бубнов

д.м.н. Валдина Е.А.

Санкт-Петербург

2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1 Общие сведения, распространенность, методы диагностики и комбинированного лечения папиллярного рака щитовидной железы (обзор литературы).....	15
Общие сведения.....	15
Влияние внешних факторов (йодная обеспеченность и радиация) .....	19
Морфологические особенности папиллярного рака .....	21
Гистологические подтипы папиллярного рака щитовидной железы .....	22
Диагностика папиллярного рака.....	27
Лучевые методы диагностики.....	29
Тонкоигольная аспирационная биопсия .....	36
Молекулярно-генетические методы прогнозирования возникновения и течения рака .....	40
Лечебная тактика (объем оперативного вмешательства на щитовидной железе и в зоне регионарного лимфооттока) .....	42
Видеоассистированные операции при лечении рака щитовидной железы .....	49
Радиойодтерапия .....	51
Послеоперационное наблюдение за пациентами и отдаленные результаты лечения папиллярного рака .....	53
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
2.1 Материалы (объект) исследования.....	56
2.2 Методы исследования.....	60
2.3 Методы лечения.....	65

2.4 Методы статистического анализа.....	73
ГЛАВА 3 Распространенность узловой трансформации в регионе, сравнительная оценка методов выявления узлов щитовидной железы и показания для их исследования. ....	74
Распространенность узлов ЩЖ среди жителей региона.....	74
Показания к дальнейшему исследованию характера узла.....	76
Проживание в местах выпадения радиоактивных осадков. ....	92
Заключение. ....	93
ГЛАВА 4 Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике папиллярного рака щитовидной железы.....	95
Тонкоигольная аспирационная биопсия. ....	95
ТАБ регионарных лимфоузлов .....	106
Заключение .....	109
ГЛАВА 5 Связь морфологического варианта опухоли и наличия BRAF- мутации с клиническим течением заболевания .....	111
Морфология и клинические характеристики ПРЩЖ .....	111
BRAF-мутации и клиническое течение ПРЩЖ .....	120
Заключение .....	126
ГЛАВА 6 Отдаленные результаты хирургического лечения при папиллярном раке щитовидной железы.....	127
Заключение. ....	140
ГЛАВА 7 Результаты комбинированного лечения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы .....	142
Результаты применения видеоассистированной тиреоидэктомии.....	148

Результаты послеоперационной радиойодтерапии у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы .....	152
Заключение .....	157
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	158
ВЫВОДЫ .....	165
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	167
ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ .....	168

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААКЭ – Американская ассоциация клинических эндокринологов
- АМЭ – ассоциация медицинских эндокринологов
- АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину
- АТА – Американская тиреоидологическая ассоциация
- АФУ – автономно функционирующий узел
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГТЭ – гемитиреоидэктомия
- ДРЦЖ – дифференцированный рак щитовидной железы
- ДТЗ – диффузный токсический зоб
- ЖЗТ – жители «загрязненных» территорий
- ЖНТ – жители «незагрязненных» территорий
- ЕТА – Европейская тиреоидологическая ассоциация
- КОРТ – Корейское общество радиационной тиреоидологии
- КТ – компьютерная томография
- МИВАТ – минимально-инвазивная видеоассистированная тиреоидэктомия
- ОЩЖ – околощитовидная железа
- ПМК – папиллярная микрокарцинома
- ПРЦЖ – папиллярный рак щитовидной железы
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ПЭТ-ФДГ – позитронно-эмиссионная томография с 18 фтордезоксиглюкозой
- РЙТ – радиойодтерапия
- РФП – радиофармпрепарат
- РЩЖ – рак щитовидной железы
- ФГБУ «СПМЦ» МЗ РФ – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Т4 св. – свободная фракция тетраiodтиронина (тироксина)

ТЗ св. – свободная фракция трийодтиронина  
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия  
ТГ – тиреоглобулин  
ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза  
ТЭ – тиреоидэктомия  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия  
ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция  
ЩЖ – щитовидная железа

## ВВЕДЕНИЕ

Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПРЦЖ) – одна из наиболее широко распространенных и загадочных злокачественных опухолей человека. Микрофокусы ПРЦЖ, по данным различных исследователей (Solares С.А., 2005; Tanriover О., 2011), выявляются на аутопсии у 10-20% людей, умерших от других заболеваний, и чаще всего в течение всей жизни они не проявляют клинической симптоматики. Лишь у незначительного числа людей, 1-10 человек на 100000 населения (Румянцев П.О., 2009), по неизвестной причине, эти микрофокусы начинают вести себя как дифференцированная злокачественная опухоль. В подавляющем большинстве случаев ПРЦЖ характеризуется медленным ростом и поздним метастазированием с благоприятным прогнозом для пациента. В течение длительного времени, при повторных рецидивах опухоль обыкновенно сохраняет дифференцировку. Однако крайне редко происходит дедифференцировка клеток опухоли, и она превращается в низкодифференцированных анапластический рак, одну из наиболее злокачественных опухолей с обычной продолжительностью жизни пациента не более двух лет. Причина этого также неизвестна.

Заболеваемость раком щитовидной железы в различных странах варьирует у женщин в пределах 0,8-9,4 случаев на 100000 населения в год и 0,6-2,6 на 100 тыс. населения среди лиц мужского пола. По темпу прироста новых случаев рак щитовидной железы занимает лидирующее место среди злокачественных опухолей (Румянцев П.О., 2009). Однако с чем это связано: с истинным ли ростом заболеваемости или улучшением качества диагностики узлов в щитовидной железе, – не ясно. В пользу последнего свидетельствует значительное увеличение удельного веса маленьких папиллярных раков без распространения за пределы щитовидной железы.

Основой успешного лечения ПРЦЖ является ранняя диагностика опухоли, которая начинается с выявления узла в щитовидной железе. До настоящего времени нет единого мнения о том, что должно быть методом первичного скрининга при обследовании щитовидной железы пациентов, – пальпация или сонография. Большинство исследователей считают, что УЗИ является основным наиболее важным малоинвазивным и относительно дешевым методом изучения структурных изменений в щитовидной железе, и по возможности это исследование может быть сравнимо лишь со значением определения ТТГ при изучении ее функций (Klima G., 2000; McCaffrey T.V., 2000; Supit E.J., 2002).

Важной задачей ультразвукового исследования щитовидной железы применительно к ранней диагностики рака является определение показаний для тонкоигольной аспирационной биопсии. Существующие на сегодняшний день представления противоречивы, не решен однозначно вопрос о минимальном размере пунктируемого узла, до сих пор не определены характерные сонографические признаки папиллярной карциномы, позволяющие заподозрить наличие рака в узле небольшого размера и своевременно отправить пациента на тонкоигольную аспирационную биопсию.

Тонкоигольная аспирационная биопсия, бесспорно, на сегодняшний день является самым информативным, доступным и дешевым методом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы. Большинство отечественных и зарубежных исследователей признает приоритет ТАБ под контролем УЗИ по отношению к т.н. «слепой» биопсии пальпируемых узлов (Ветшев П.С., 1996, 1998; Кузнецов Н.С., 2003; Gharib H., 2010). По мнению большинства специалистов показаниями к проведению тонкоигольной аспирационной

биопсии являются узловое образования щитовидной железы размером больше 1 см. Узлы меньшего размера требуют биопсии у пациентов с семейным анамнезом рака щитовидной железы, подвергшиеся воздействию проникающей радиации или имеющие подозрительную сонографическую картину (Дедов И.И., 2005; Frates M.C., 2005; Gharib H., 2010; Moon W.J., 2011).

Трактовка морфологами результатов цитологического исследования в настоящее время дискутируется. Предлагается введение новой т.н. «Бетесдовской» классификации цитологических заключений (Ali S.Z., 2010), целесообразность которой еще предстоит оценить.

Нет единого подхода и к хирургической тактике при лечении ПРЦЖ. Существует ряд разногласий, выявляемых при сравнении лечебной тактики при дифференцированном раке, предлагаемой Американской и Европейской тиреоидологическими ассоциациями (Watkinson J.C., 2004; Cooper D., 2009) с аналогичными японскими рекомендациями (Takami H., 2010). Они заключаются в следующем: на Западе при ПРЦЖ почти рутинной является тактика, предусматривающая тиреоидэктомию с последующей радиоiodтерапией и супрессивной терапией тиреоидными гормонами. В Японии, напротив, чаще выполняются органосохраняющие операции, такие как лобэктомия с резекцией перешейка или субтотальная резекция щитовидной железы, при этом, в отличие от Запада, широко применяется лимфодиссекция не только центральная, но и боковая.

В последнее время все более широкое применение получают методы малоинвазивного лечения заболеваний щитовидной железы, требующие использования эндовидеотехники при оперативном вмешательстве, что позволяет значительно уменьшить размеры оперативного доступа (Huscher C.S. et al., 1997; Miccoli P. et al., 2002). Подобные методики в последние годы предлагаются для применения при папиллярном раке щитовидной

железы (Miccoli P. et al., 2002, 2006; Bellantone R. et al., 2002; Shimizu K. et al., 2003; Terris D.J. et al., 2005). Однако вопросы безопасности применения видеоассистированных операций при папиллярном раке щитовидной железы и радикальности удаления щитовидной железы требуют дальнейшего изучения.

И, наконец, папиллярная карцинома щитовидной железы относится к категории заболеваний, при которых лишь анализ отдаленных результатов позволяет судить о правильности тактики, выбранной для его лечения, работы, посвященные этому, к сожалению, практически отсутствуют.

Все вышеизложенное послужило основанием для выполнения данного исследования.

### ***Цель исследования.***

Улучшение результатов лечения папиллярного рака щитовидной железы за счет разработки оптимального диагностического алгоритма, сонографического и цитологического скрининга пациентов с узлами щитовидной железы и комбинированного лечения их, включающего хирургический этап и аблятивную радиойодтерапию.

Для достижения указанной цели поставлены следующие основные задачи

### ***Задачи исследования.***

1. Изучить распространенность ПРЩЖ в Северо-Западном регионе, включая районы, подвергшиеся воздействию проникающей радиации, и оценить в динамике изменения частоты встречаемости заболевания за последние годы.
2. Определить диагностическую значимость сонографического и цитологического методов исследования у пациентов с узлами в

- щитовидной железе для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными заболеваниями органа.
3. Изучить особенности клинического течения различающихся по морфологии и генетическим характеристикам ПРЦЖ.
  4. Оценить отдаленные результаты органосохраняющих операций при папиллярном раке щитовидной железы.
  5. Изучить непосредственные результаты комбинированного лечения ПРЦЖ.
  6. Провести сравнительную оценку результатов традиционных и видеоассистированных операций при папиллярном раке щитовидной железы.

### ***Научная новизна***

Впервые на значительном количестве материала (более 30000 пациентов) представлены данные о заболеваемости и цитологических вариантах ПРЦЖ в Северо-западном регионе: при этом установлено отсутствие увеличения заболеваемости в последние годы.

Показана связь между морфологическим подтипом опухоли и клиническим течением заболевания и установлено, что высококлеточный ПРЦЖ характеризуется более агрессивным ростом опухоли и значительно более частым метастазированием в лимфоузлы.

Впервые определена частота BRAF-мутаций у жителей Северо-Западного региона и показано отсутствие значимого влияния наличия этих мутаций на клиническую картину ПРЦЖ.

Представлены данные о частоте выявления ПРЦЖ в узлах меньше 1см и установлены характеристики узлов, при которых ТАБ является обязательной.

Установлено, что наиболее значимым фактором для получения хороших отдаленных результатов является размер опухоли при первичном оперативном вмешательстве.

Проведен анализ отдаленных результатов у больных, оперированных в течение 1966 – 2000 годов, со средним сроком наблюдения 18,8 лет. Показана допустимость органосохраняющих операций у больных ПРЦЖ.

Показана возможность выполнения радикального оперативного вмешательства у больных ПРЦЖ при проведении операции с использованием видеоассистированной техники.

Установлено, что при проведении радиойодтерапии увеличение дозы РФП до 60-100 мКи не улучшает результатов лечения по сравнению с дозами 30-60 мКи.

### ***Практическая значимость работы***

Показана необходимость использования сонографии при первичном обследовании пациента на наличие узлов в щитовидной железе.

Доказано, что эхогенность узла не может быть критерием его доброкачественной или злокачественной природы.

Установлена необходимость выполнения ТАБ независимо от размеров узла при наличии таких сонографических признаков, как микрокальцинаты и неровность его контуров.

Разработана методика ТАБ, повышающая информативность цитологического заключения при проведении тонкоигольной аспирационной биопсии узлов с кистозным компонентом.

Показана возможность и эффективность применения видеоассистированных операций при папиллярном раке щитовидной железы.

Определена частота специфических осложнений после оперативного лечения и радиойодтерапии, что позволяет планировать профилактические мероприятия и необходимую сопровождающую терапию.

***Положения, выносимые на защиту***

1. Заболеваемость ПРЦЖ среди больных с узлами щитовидной железы в районах, подвергшихся выпадению радиоактивных осадков, достоверно повышена по сравнению с жителями незагрязненных территорий. Соотношение узел/рак остается постоянным в течение последних 5 лет.
2. Единственным надежным методом выявления узла щитовидной железы у пациента является сонография. Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ, должна производиться всем пациентам с узлами 1 см и более, а также при меньших размерах узла, но с подозрительными сонографическими признаками или неблагоприятным радиационным\семейным анамнезом.
3. Высокочелюточный папиллярный рак щитовидной железы отличается более агрессивным течением, чем такая же опухоль типичного строения, что требует учета при выборе хирургической тактики. Влияние наличия BRAF-мутаций на клиническое течение ПРЦЖ не выявлено.
4. Скорректированная выживаемость пациентов с ПРЦЖ после выполнения органосохраняющих операций в сроки до 30 лет наблюдения составляет 88,3%. Целесообразно выделение группы больных с ПРЦЖ, которым такие операции рекомендованы.
5. Рецидив заболевания после современного комбинированного лечения больных с ПРЦЖ, включающего тиреоидэктомию и аблятивную радиойодтерапию, возникает у 5,3% пациентов. Частота возникновения осложнений после радиойодтерапии более чем в 2 раза превышает частоту осложнений хирургического этапа, что диктует необходимость наблюдения за группой пациентов, получающих радиойодтерапию. Все

больные, оперированные по поводу ПРЩЖ, нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении, т.к. нет срока, гарантирующего невозможность рецидива опухоли.

6. Видеоассистированная тиреоидэктомия, отличаясь малой травматичностью и хорошим косметическим результатом, не уступает по своей эффективности традиционному вмешательству, при ее использовании в лечении пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы небольших размеров.

# ГЛАВА 1

## Общие сведения, распространенность, методы диагностики и комбинированного лечения папиллярного рака щитовидной железы (обзор литературы)

### Общие сведения

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее часто встречающейся опухолью органов эндокринной системы. Его доля составляет 65 – 85% от всех раков щитовидной железы (Романчишен А.Ф.,1992; Ванушко В.Э., 2005; Румянцев П.О., 2000).

Заболеваемость РЩЖ в различных странах варьирует у женщин в пределах 0,8 – 9,4 случаев на 100000 и у мужчин 0,6 – 2,6 на 100 тыс населения в год (Румянцев П.О.,2009). В мире каждый год регистрируется порядка 150 тыс. новых случаев РЩЖ. Наиболее высокие показатели заболеваемости РЩЖ отмечаются в Исландии, США, Австралии, Новой Зеландии. В Санкт-Петербурге в 2006 году заболеваемость РЩЖ составила 6,1 на 100 тыс. населения (Мерабишвили В.Л.,2011). По темпу прироста новых случаев РЩЖ занимает лидирующее место среди злокачественных опухолей (Румянцев П.О.,2009). По данным Devis L.,Welch H. (2006) частота РЩЖ в США выросла в период 1937 – 2002гг. с 3,6 до 8,7 на 100 тыс. Рост заболеваемости отмечается, прежде всего, за счет маленьких опухолей (1 см и меньше). Эти же авторы в 2014 году опубликовали новые статистические данные, согласно которым заболеваемость РЩЖ в США с 1975г выросла с 4,9 до 14,3 на 100 тыс., частота ПРЩЖ выросла с 3,4 до 12,5 на 100 тыс. Абсолютный прирост составил 9,1 на 100 тыс. У женщин частота ПРЩЖ выросла с 6,5 до 21,4 , у мужчин – с 3,4 до 12,5 на 100 тыс. Таким образом, абсолютный прирост составил у женщин 14,9 и у мужчин –

9,1 на 100 тыс. При этом смертность от РЩЖ не изменилась и стойко держится в пределах 0,5 на 100 тыс.

По данным Hughes D. et al (2011) с 1988 по 2003 гг в США заметно возросло число больных РЩЖ старше 45 лет, главным образом за счет опухолей менее 1 см. Среди больных старше 45 лет опухоли менее 1 см составили 45%. В группе пациентов моложе 45 лет опухоли менее 1 см наблюдались только в 34%. Среди 20000 больных РЩЖ, диагностированных в 2003г, 24% (одну треть) составили лица старше 45 лет с микрокарциномами.

Эти цифры убедительно свидетельствуют, что речь идет не об истинном значительном росте заболеваемости РЩЖ, но, прежде всего, об улучшении диагностики, позволяющей распознавать маленькие опухоли. Надо заметить, что только улучшением диагностики нельзя объяснить увеличение числа больных РЩЖ и определенный рост заболеваемости, несомненно, имеет место (Li.N.,et al 2013).

Микрокарциномы щитовидной железы - один из самых актуальных вопросов современной эндокринной хирургии. Понятие «маленький рак» применительно к опухолям ЩЖ известно давно. В начале XX века были описаны небольшие опухоли ЩЖ, которые клинически проявлялись регионарными метастазами и отличались благоприятным прогнозом. Позднее среди этих маленьких опухолей выделили скрытый рак (оккультный), который проявлялся регионарными или (замечено реже) гематогенными метастазами и латентный рак, микроскопические фокусы которого распознавались только на аутопсии. Примечательно, что частота латентного РЩЖ достаточно высока и, в значительной степени, зависит от тщательности морфологического исследования. Выполнение большого количества серийных срезов ЩЖ повышает частоту выявления РЩЖ в 30 раз (Harach H.,Fransilla K.,1985). Еще позднее появились понятия

«случайного» рака (Incidental), диагностированного при операции по поводу доброкачественного заболевания ЩЖ и «nonincidental» - маленькая опухоль, распознанная до операции. Понятно, что дооперационная диагностика таких микрокарцином стала возможной только благодаря внедрению в клиническую практику УЗИ и ТАБ.

Эти варианты микрокарцином отличаются темпом роста и прогнозом. Пожалуй, наибольшие различия можно отметить между латентными и оккультными карциномами. Оккультные карциномы чаще наблюдаются у молодых женщин. В случаях латентного РЩЖ гендерные различия не выражены. При массовом скрининге с использованием УЗИ у 3,5% клинически здоровых женщин в возрасте 30 лет и старше был выявлен РЩЖ. Примечательно, что 84% этих опухолей были размером от 1,5 см и менее (Takebe et al,1994). Конечно, интересна судьба этих карцином. Мы ничего не знаем о длительности их существования. Однако можно утверждать, что, по крайней мере часть из них, так и не реализовалась бы в клинически манифестированную опухоль. Известно, что такие оккультные карциномы, первым клиническим проявлением которых являются регионарные метастазы, прогностически благоприятны. Следовательно, существуют варианты ПРЩЖ с крайне медленным темпом роста. Учитывая это обстоятельство, вызывает сомнение целесообразность единой, стандартной лечебной тактики в отношении ПРЩЖ.

Вопрос о лечении больных ПРЩЖ, особенно ПМРЩЖ, несмотря на накопленный огромный клинический опыт, остается спорным. Разногласия касаются основных принципиальных вопросов: объем операции, показания для радиойодтерапии, методика проведения и длительность супрессивной гормонотерапии.

Папиллярный рак щитовидной железы согласно определению, представленному в международной гистологической классификации

опухолей щитовидной железы ВОЗ (1988) – это злокачественная опухоль, имеющая признаки фолликулярно-клеточной дифференцировки, содержащая в типичных случаях как папиллярные, так и фолликулярные структуры с характерными ядерными изменениями. Папиллярная карцинома является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью органов эндокринной системы (Валдина В.А., 2006; Романчишен А.Ф., 1992). Его доля составляет около 65-85% от всех раков щитовидной железы (Румянцев П.О., 2009; Ванушко В.Э., 2005). Важной биологической особенностью этой опухоли является относительно медленный рост, редкое отдаленное метастазирование и хороший прогноз. Папиллярная карцинома встречается во всех возрастных группах, чаще у пациентов работоспособного возраста (30-50 лет). Соотношение мужчин к женщинам 1: 5. Отмечается повышенный риск появления папиллярного рака у пациентов с синдромами семейного полипоза толстой кишки (синдромы Туркота и Гарднера). У этой категории больных папиллярная карцинома встречается в 1-2% случаев (Vulow C., 1997; Lee S., 2004).

Отмечая особенности биологического поведения папиллярной карциномы щитовидной железы, следует остановиться на экстрагистеидном распространении опухоли, гематогенном и лимфогенном метастазировании.

Экстрагистеидный рост наблюдается примерно у трети больных папиллярным раком. Опухоль чаще прорастает в претрахеальные мышцы шеи. На поздних стадиях болезни может отмечаться распространение папиллярной карциномы в гортань, пищевод, кожу, возвратный нерв. Гематогенное метастазирование при папиллярной карциноме встречается реже, чем при других раках щитовидной железы, но не является исключением (Кузнецов Н.С. и соавт., 2003; Gupta K.L. et al., 1995; Singer P.A. et al., 1996). По данным различных авторов частота отдаленных метастазов у пациентов с ПРЦЖ около 10-15%. Чаще всего гематогенное

метастазирование наблюдается в легкие, где обнаруживаются мелкие множественные опухолевые очаги или определяется одиночный крупный опухолевый узел (Кузнецов Н.С. и соавт., 2003; Schlumberger M. et al., 1996; Lin J.D. et al., 1999; Durante C. et al., 2006). Также ПРЦЖ может метастазировать в кости, печень, ЦНС (Schlumberger M.J., 1998). Однако наиболее характерно лимфогенное метастазирование в лимфоузлы шеи (Shaha A.R., 1998). Частота метастатического поражения шейных лимфатических узлов при дифференцированном раке щитовидной железы составляет по разным данным от 17 до 80,0 % (Романчишен А.Ф., 1992; Пинский С.Б. и соавт., 1999; Валдина Е.А., 2001; Ozaki O., 1988; Clark O.H., 1996; Balazs G. et al., 1998; Kurozumi K. et al., 1998; Schlumberger M. et al., 1999; Tzavara V. et al., 1999; Hay I.D. et al., 2002).

### **Влияние внешних факторов (йодная обеспеченность и радиация)**

Основными факторами окружающей среды, оказывающими влияние на заболеваемость карциномой щитовидной железы, являются радиация и обеспеченность населения йодом. В некоторых исследованиях показано, что непродолжительный контакт с изотопами йода приводит к длительному и стойкому увеличению заболеваемости папиллярной карциномой щитовидной железы. Такие последствия описаны для территорий, зараженных в результате ядерных испытаний на полигоне в Неваде, Маршалловых островах, ядерной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки (Kerber R.A., 1993; Ishigaki K. et al., 2001). В результате аварии на Чернобыльской АЭС 26 апреля 1986 года в окружающую среду попало большое количество радиоактивного йода, который в виде осадков загрязнил часть территории Белоруссии, Украины и России. Это привело к драматическому росту заболеваемости папиллярным раком в 1991 году, сначала у пациентов детского возраста, а в дальнейшем пик заболеваемости был смещен в более старшие возрастные группы (Kazakov V.S. et al., 1992; Baverstock K.F., 1993, Pacini F. et al. 1997). Среди

территорий, где произошло выпадение радиоактивных осадков после аварии на ЧАЭС, оказались некоторые населенные пункты Волосовского и Кингисеппского районов Ленинградской области. Было установлено, что радиоактивному загрязнению подверглись 44 населенных пункта этих районов, где на момент аварии проживало 19,5 тыс. человек. Степень загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  составила 1-5  $\text{Cu}/\text{km}^2$  (постановление Правительства РФ от 18 декабря 1997 года N 1582).

Результаты обследования жителей зараженных территорий Ленинградской области спустя 21-23 года с момента аварии, свидетельствуют, с одной стороны, что в них не произошло значительного возрастания количества пациентов со злокачественными заболеваниями щитовидной железы по сравнению с данными, приводимыми для жителей других регионов, где выпадения радиоактивных осадков не наблюдалось. С другой стороны, при сравнении полученных результатов с таковыми для жителей близлежащих не загрязненных районов, отмечается статистически достоверное возрастание заболеваемости раком щитовидной железы (Семенов А.А., 2010).

Отмечено, что в регионах с выраженным дефицитом йода в пище и воде увеличивается удельный вес фолликулярных карцином, если же регион содержит достаточное количество йода в продуктах питания и воде, то возрастает значимость папиллярной карциномы щитовидной железы. Согласно исследованиям Huszno V. et al., при йоддефиците соотношение папиллярного и фолликулярного РЩЖ примерно одинаково, а после проведения йодпрофилактики удельный вес папиллярного РЩЖ возрастает в 6 раз (Huszno V. et al., 2003). Наряду с этим, имеются публикации, свидетельствующие о том, что в регионах с избыточным содержанием йода в почве и воде также может наблюдаться повышенная заболеваемость раком щитовидной железы (Larijani B. et al., 2003; Wingren G. et al., 1993). На взгляд Weissel M. (2003), йодирование соли приводит к

увеличению удельного веса высококодифференцированных форм РЩЖ. В этой связи интересно мнение Verkooyen H. с соавторами о том, что рост заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы связан с улучшением диагностики, но не зависит от влияния йоддефицита (Verkooyen H. et al., 2003).

### **Морфологические особенности папиллярного рака**

На разрезе папиллярная карцинома в подавляющем большинстве случаев представляет собой плотную белесоватую опухоль с нечеткими границами. Опухоли могут быть как инкапсулированными, так и неинкапсулированными (Румянцев П.О., 2009). Основным морфологическим признаком, характеризующим папиллярную карциному, является особенность строения ядер этой опухоли. Постоянной чертой ядер неопластического эпителия при ПРЩЖ является «пустой» вид нуклеоплазмы, которая кажется лишенной хроматина. Хроматин как бы примыкает к ядерной мембране, вследствие чего она выглядит утолщенной. Ядрышко часто бывает также сдвинуто к мембране. Такие ядра с «пустой» нуклеоплазмой получили сравнение с матовыми стеклами или песочными часами (Хмельницкий О.К., 2002). Укрупнение, просветление и продолговатая форма ядер, внутриядерные бороздки и включения – характерная картина для клеток папиллярного рака (Фридман М.В., 2006).

Свое название опухоль получила из-за еще одной особенности своего строения – наличия сосочковых структур. Этот признак встречается не во всех гистологических подтипах опухоли. Сосочковые структуры в папиллярной карциноме образованы центральной фиброваскулярной ножкой, покрытой неопластическим эпителием. Важной особенностью ПРЩЖ является наличие псаммомных телец, которые встречаются с частотой более 50%, что иногда используется в качестве диагностического

критерия (Лушников Е.Ф. и соавт., 2003; Carcangiu M.L. et al., 1985). Они представляют собой округлые слоистые кальцификаты различных размеров. Предполагается, что эти кальцификаты располагаются в местах погибших опухолевых клеток.

Еще одной биологической особенностью ПРЦЖ является продолжительное существование групп клеток папиллярной карциномы без клинических проявлений и тенденции к агрессивному росту. Такие группы клеток, получившие название «микрокарциномы» или «окультиный» рак, выявляются у 5-36% людей по сообщениям различных авторов (Эйн К.Б., 2000; Lang W. et al., 1988; Yamamoto Y. et al., 1990). Предполагается, что лишь у 1 из 1500 человек эти клетки реализуют свой потенциал к злокачественному росту (Ito Y., 2003). Еще одной важной особенностью папиллярной карциномы является тенденция к мультицентрическому поражению щитовидной железы, которое может быть связано как с внутриорганным распространением опухоли по лимфатическим путям, так и с первично мультицентрической трансформацией фолликулярного эпителия (Cady B., 1991; Ain K.B. et al., 1995).

### **Гистологические подтипы папиллярного рака щитовидной железы**

Среди всех гистологических форм рака щитовидной железы папиллярная карцинома является не только наиболее частой, но и имеет наибольшее разнообразие гистологических вариантов строения (Шкурко О.А., 2009). Наряду с обычным (классическим) типом, имеющим сосочковое или смешанное строение (сосочковое в сочетании с фолликулярным, трабекулярным и солидным структурными компонентами), в Международной классификации (Лионская классификация) выделено 15 вариантов:

#### **1. Фолликулярный вариант**

2. Макрофолликулярный вариант
3. Онкоцитарный вариант
4. Светлоклеточный вариант
5. Диффузный склерозирующий вариант
6. Рак из высоких клеток
7. Рак из столбчатых клеток
8. Солидный вариант
9. Криброзно-морулярный рак
10. Папиллярная карцинома с фасциито-подобной стромой
11. Папиллярная карцинома с инсулярным компонентом
12. Папиллярная карцинома с плоскоклеточным или мукоэпидермоидным компонентом
13. Папиллярная карцинома с веретенклеточным или гигантоклеточным компонентом
14. Комбинированная папиллярно-медулярная карцинома
15. Микрокарцинома

Кроме того, в последнее время были описаны еще два гистологических варианта папиллярной карциномы щитовидной железы: Уртин-подобный вариант и вариант по типу «сапожных гвоздей». Приведем краткую характеристику для наиболее важных в клиническом отношении вариантов.

#### ***Фолликулярный вариант***

При этом варианте опухоль имеет преимущественно фолликулярное строение при наличии характерных для папиллярной карциномы ядерных изменений. Впервые описан в 1953 году (Crile G.J., 1953) как альвеолярный вариант папиллярной карциномы. По прогнозу мало отличается от классического варианта.

### ***Светлоклеточный вариант***

Опухоль состоит преимущественно из светлых клеток с характерными для папиллярного рака изменениями в ядрах. Необходимо дифференцировать эту опухоль с метастазами, в первую очередь, рака почки.

### ***Диффузный склеротический вариант***

Для этого варианта характерно диффузное поражение щитовидной железы с плоскоклеточной метаплазией, интенсивной лимфоидной инфильтрацией, очагами фиброза и многочисленными псаммомными тельцами (Vikery A.L., 1985; Caplan RH, 1997).

### ***Высококлеточный вариант***

Впервые термин «высококлеточный» для характеристики папиллярного рака из фолликулярных клеток, высота которых в два раза превышала ширину, ввели Hawk и Hazard в 1976 г. (Faquin W.C., 2003). Частота высококлеточного папиллярного рака составляет около 10% от всех случаев папиллярного рака щитовидной железы. Возникает этот вариант карциномы преимущественно у лиц после 50 лет, опухоль достигает больших размеров (как правило, более 5 см) и часто наблюдается экстрагиреоидное распространение и инвазия кровеносных сосудов, что создает предпосылки для метастазирования во внутренние органы (Rosai J., 1992). Чаще всего высококлеточный папиллярный рак диагностировали на основании крупных внутриядерных включений, патологических митозов и формы клетки, где высота приблизительно в два раза больше ширины (Фридман М.В., 2006).

### ***Столбчатоклеточный вариант***

Впервые описан в литературе в 1986 году (Evans H.L., 1986). При столбчатоклеточном раке участки папиллярного строения чередуются с

солидными, микрофолликулярными и криброзными полями, фолликулы продолговатой формы, образуют параллельные ряды, клетки имеют удлиненную форму (Wenig В.М., 1998). Этот вариант отличается агрессивным течением, встречается очень редко (Mizukami Y., 1994; Gaertner E.M., 1995).

### ***Солидный вариант***

Встречается чаще в детском возрасте. Внутри опухоли определяются нерегулярно расположенные фиброзные трабекулы, солидный компонент должен составлять не менее 70% опухоли (Nikifirov Y., 2001), папиллярные структуры отсутствуют, ядерные изменения типичны для папиллярной карциномы. Этот вариант характеризуется инвазивным ростом, опухоли капсулы не имеют, чаще бывают регионарные и отдаленные метастазы.

### ***Крибриформно-морулярный вариант***

Крибриформно-морулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы относится к особой и редкой форме папиллярного рака щитовидной железы, которая может встречаться у больных с семейным аденоматозным полипозом кишечника, либо возникать спорадически (Бич Т.А., 2007). Впервые случай сочетания множественного полипоза кишки и карциномы щитовидной железы описал Crail H.W. в 1949 году. Предположение о возможной ассоциации семейного полипоза с карциномой щитовидной железы было сделано позже, в 1968 году, на основании наблюдения ПРЦЖ у двух молодых сестер с наличием классического синдрома Гарднера (Camiel M.R. et al., 1968). Опухоль в щитовидной железе, как правило, растет в виде множественных инкапсулированных узлов, чаще билатерально (Cetta F., 1997). Особенностью этой папиллярной карциномы является формирование опухолевыми клетками крибриформных и морулярных структур, которые не встречаются при других вариантах (Harach H. R., 1994).

### ***Папиллярная микрокарцинома***

По классификации ВОЗ папиллярная микрокарцинома это опухоль из фолликулярного эпителия диаметром менее 1 см, т. е. ей свойственны все морфологические признаки папиллярного рака. Гистологическими критериями ПМК ЩЖ являются характерные изменения ядер опухолевых клеток, а именно: наличие просветлений ядер в виде часовых стекол, «напластование» ядер, наличие ядерных борозд (базофильные тяжи, пересекающие ядро по большому длиннику или полностью) и внутриядерных псевдовключений (инвагинаций цитоплазмы), ядра округлой или слегка овальной формы с изъеденными контурами (Брагина З.Н., 2007).

### ***Уортин-подобный вариант***

Папиллярный рак из онкоцитов папиллярного строения с выраженной мононуклеарной инфильтрацией стромы сосочков напоминает опухоль Warthin слюнных желез, поэтому он получил название Уортин-подобный вариант папиллярной карциномы щитовидной железы (Antonio A., 2000).

### ***По типу «сапожных гвоздей»***

Нobnail-вариант встречается редко, но отличается очень агрессивным клиническим течением (Asioli S., 2013). Опухоль обычно мультифокальная, с различными по величине комплексами папиллярных структур, выстланных клетками с увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением и апикально расположенными ядрами, имеющими поверхностные выпячивания в виде сапожного гвоздя (Asioli S., 2010).

## Диагностика папиллярного рака

### *Клинические особенности*

Характерных только для папиллярной карциномы клинических симптомов не существует. Достаточно ранние проявления папиллярной карциномы связаны с наличием плотного малоподвижного узла в щитовидной железе, реже с увеличением лимфатических узлов шеи. Позднее может появиться осиплость голоса, связанная с прорастанием опухоли в возвратный нерв, дисфагия, одышка. Иногда карцинома прорастает короткие мышцы шеи, трахею, пищевод.

В клиническом течении папиллярного рака щитовидной железы можно выделить два варианта – метастатический и локальный (Валдина Е.А., 1981, 2006). Редкий метастатический вариант начинается с появления регионарных метастазов – увеличенные лимфоузлы длительное время являются единственным проявлением опухоли. Первичная опухоль обычно маленького размера и зачастую не определяется при УЗИ. Для первичного очага при этом варианте характерен медленный рост. Этот вариант обычно возможен у молодых больных. При локальном варианте имеется достаточно большой пальпаторно определяемый узел в щитовидной железе, и нет увеличенных лимфоузлов на шее. Возраст больных при этом варианте более старший. В отличие от больных первой группы анамнез заболевания более короткий.

Нередко злокачественная опухоль щитовидной железы сочетается с опухолями других органов. Наиболее часто встречается сочетание рака щитовидной железы и молочных желез (Валдина Е.А., 2006). В литературе также описаны сочетания папиллярной карциномы и аденомы околощитовидной железы (Alavi M.S., 2010; Polyzos S.A., 2010; Vysetti S., 2012; Kwee H.W., 2012), папиллярной карциномы и рака околощитовидной железы (Lin S.D., 2005; Goldfarb M., 2009; Chaychi L., 2010), папиллярной

карциномы и рака толстой кишки (Abboud B., 2010), папиллярного рака с раком пищевода (Naomoto Y., 1999; Juhász A., 2005). Встречаются сочетания трех и более опухолей, одна из которых папиллярная карцинома (Kurihara T., 1989; Hamada Y., 2000; Welsh J.S., 2003).

### ***Физикальное обследование***

При пальпации шеи обычно выявляется плотный не смещаемый узел в щитовидной железе, сопровождаемый деформацией и асимметрией шеи. Узлы размером 10 мм при пальпации были выявлены лишь у каждого десятого пациента, а узлы от 11 до 15 мм - у каждого четвертого по сравнению с данными УЗ исследования этих же больных (Тимофеева Н.И., 2007). Аналогичные данные об ограниченной ценности пальпации для выявления узлов ЩЖ приводят и другие авторы (Коренев С. В., 2005; Brander A., 1991). Следовательно, использование пальпации щитовидной железы в качестве самостоятельного и единственного метода диагностики нецелесообразно, поскольку это приводит к частому пропуску узлов малого размера, что, безусловно, негативно сказывается на дальнейшей судьбе пациентов.

Таким образом, приоритетным методом диагностики узлов ЩЖ является УЗИ, что согласуется с аналогичной рекомендацией АТА: «Сонография щитовидной железы должна быть выполнена всем пациентам с выявленным или подозреваемым узлом» (Cooper D.S., 2009).

## **Лучевые методы диагностики**

### ***Ультразвуковое исследование щитовидной железы***

Ультразвуковое исследование получило широкое распространение в диагностике различных заболеваний щитовидной железы из-за своей

простоты и достаточной информативности. УЗИ является основным наиболее важным малоинвазивным и относительно дешевым методом изучения структурных изменений в щитовидной железе, и по возможности это исследование может быть сравнимо лишь со значением определения ТТГ при изучении ее функций (Klima G., 2000; McCaffrey T.V., 2000; Supit E.J., 2002).

При выявлении узла в щитовидной железе во многом ультразвукография определяет дальнейшую диагностическую и лечебную тактику. Метод позволяет обнаруживать узлы размером более 3 мм, проводить дифференциальную диагностику между солидными узлами и образованиями с жидкостным компонентом, определять форму, структуру, четкость границ и взаимоотношение узла с окружающими анатомическими образованиями.

Однако наиболее важной и в то же время спорной является проблема оценки возможностей УЗИ в дифференциальной диагностике характера узла – доброкачественное или злокачественное образование.

Существует точка зрения, что злокачественный узел в щитовидной железе обычно бывает неоднородным, гипозоногенным, с нечетким контуром и размытыми границами, может содержать жидкостные включения (Okour K.I., 1999). Особую онкологическую настороженность должны вызывать гипозоногенные узлы с гетерогенной структурой, неровными и нечеткими контурами (Припачкина А.П., 1997; Трофимова Е.Ю., 2000; Lu C., 1994; Yuan W.H., 2006).

По мнению другой группы авторов (Абдулхалимова М.М. с соавт., 2000; Ветшев П.С. с соавт., 2004) ультразвуковая картина злокачественной опухоли может быть различной: структура узла может быть гипо-, изо- и гиперэхогенной солидной, смешанной и кистозной. Папиллярная карцинома характеризуется отсутствием четких границ опухоли,

встречаются анэхогенные участки, представляющие собой полости распада и микрокальцинаты (Паршин В.С., 1994).

Известно, что наличие микрокальцинатов (мелких гиперэхогенных включений) может свидетельствовать о малигнизации узла, хотя макрокальцинаты (гиперэхогенные включения, дающие акустическую тень) могут встречаться даже в неизмененной ткани железы (Атабекова Л.А., 1999). Микрокальцинаты на гистологическом уровне являются псаммомными тельцами, размерами 10-100 мкм. Микрокальцинаты встречаются в узлах папиллярного рака в 29-59% случаев (Kim E.K., 2002; Papini E., 2002; Chan V.K., 2003; Hoang J.K., 2007). Они являются одной из наиболее характерных черт папиллярного рака щитовидной железы, специфичность 85.8%-95% (Koike E., 2001; Papini E., 2002; Kim E.K., 2002; Iannuccilli J.D., 2004) и прогностическая ценность положительного результата 41,8%-94.2%. Японские ученые сравнили ультразвуковую картину и данные морфологического исследования 259 узлов (Takashima S., 1994). По их данным микрокальцинаты имели наибольшую точность (76%), специфичность (93%) и положительный предсказательный результат (70%) в выявлении рака по сравнению с другими признаками, но чувствительность этого признака была низка (36%). Наличие микрокальцинатов в виде «метели» имеет 100% специфичность для папиллярного рака (Iannuccilli J.D., 2004). Отмечается, что наличие кальцинатов внутри узла одинаково часто встречается при папиллярном раке и доброкачественных узлах (Северская Н.В., 2002). Существует мнение, что микрокальцинаты не являются наиболее характерным признаком папиллярного рака (Yuan W.H., 2006).

Нечеткость и неровность края узла являются подозрительными на папиллярную карциному признаками. Чувствительность этих признаков варьирует в широких пределах – 53%-89% и 7%-97%, соответственно (Lu C., 1994; Koike E., 2001; Chan V.K., 2003). Некоторые папиллярные

карциномы могут иметь обманчиво четкий край узла, и при гистологическом исследовании они окажутся инкапсулированными (Chan В.К., 2003). Специфичность этих признаков низка, 15%–59% доброкачественных узлов также имели нечеткость краев (Papini E., 2002; Wienke J.R., 2003). Поэтому только на основании этих признаков невозможно дифференцировать доброкачественные и злокачественные узлы. Отсутствие ободка Хало может быть признаком злокачественной опухоли щитовидной железы (Frates M.C., 2005). Существует мнение, что отсутствие ободка Хало является наиболее важным признаком для прогноза злокачественности узла (Rago T., 1998), а в комбинации с микрокальцинатами специфичность этого признака – 93.2%, чувствительность – 26,6%.

Для злокачественных узлов характерен большой передне-задний размер, чем поперечный, специфичность этого признака 93% (Kim E.K., 2002).

Злокачественные узлы, как правило, являются солидными и гипоехогенными. Сочетание этих двух признаков имеет чувствительность 87% для обнаружения злокачественных узлов щитовидной железы (Papini E., 2002), но имеет низкую специфичность (15.6%-27%) и низкую прогностическую ценность положительного результата (Frates M.C., 2005). Подобное сочетание признаков в 55% случаев встречается при доброкачественных узлах (Papini E., 2002).

Чувствительность ультрасонографии в выявлении рака щитовидной железы колеблется от 80 до 92% при специфичности от 50 до 92% и точности от 80 до 90%. (Ольшанский В.О., 1997; Припачкина А.П., 1999).

В некоторых ситуациях тип кровотока в узле при цветном и энергетическом доплерографическом картировании может помочь с постановкой диагноза злокачественной опухоли щитовидной железы.

Наиболее характерный тип кровотока для папиллярного рака щитовидной железы интранодулярный. Такой тип кровотока встречается в 69%-74% всех злокачественных опухолей щитовидной железы (Papini E., 2002; Chan V.K., 2003). Однако это не является характерным признаком злокачественных опухолей щитовидной железы. Frates et al (2005), показал, что более 50% гипervasкулярных узлов ЩЖ были доброкачественными. Chan et al (2003) сообщила, что все папиллярные карциномы щитовидной железы в их исследовании имели интранодулярный кровоток, и они пришли к выводу, что аваскулярность очень маловероятна при злокачественной опухоли.

Давно известно, что высокая жесткость или плотность образования наряду со снижением способности к деформации является характерным признаком злокачественной опухоли. Этот принцип положен в основу эластографии, когда с помощью ультразвуковой волны можно определять степень деформации органа. В настоящее время существуют два метода эластографии – компрессионная и эластография сдвиговой волны. При первой методике оцениваются качественные различия эластичности здоровых и измененных тканей. Оценка степени их деформации основана на сложном анализе шумов, возникающих в результате ритмичной компрессии тканей датчиком, создаваемой самим врачом.

Эластография сдвиговой волны основана на определении скорости смещения сдвиговой волны, рождаемой в тканях специализированной фокусировкой обычных ультразвуковых волн. При этом визуализация прохождения сдвиговой волны также осуществляется самим ультразвуковым датчиком.

Данные об информативности эластографии при дифференциальной диагностике узлов в щитовидной железе противоречивы (Сенча А.Н., 2010).

Asteria C. и соавторы в 2008 году в своей работе показали, что чувствительность и специфичность эластографии для диагностики рака щитовидной железы были 94.1% и 81% соответственно. Схожие показатели чувствительности и специфичности были получены и другими авторами (Hong Y., 2009; Carneiro-Pla D., 2013). Группа японских авторов сообщает о чувствительности 73% и специфичности 64% эластографии при выявлении рака щитовидной железы (Kagoya R., 2010). F. Alam и соавторы (2008) подчеркивают высокую диагностическую информативность компрессионной эластографии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных процессов в увеличенных лимфоузлах.

Исследование лимфоузлов шеи является обязательной частью при сонографии щитовидной железы (Харченко В.П., 2007). Обычно исследуются паратрахеальные, верхне-, средне- и нижнеаремные лимфоузлы шеи. Неизмененный лимфоузел обычно имеет два четких слоя: гипоэхогенный корковый и гиперэхогенный центральный отдел. При метастазах узел становится неоднородный, гипоэхогенный, могут появляться патологические гиперэхогенные включения и анэхогенные участки. В норме соотношение продольного и поперечного размеров лимфоузла составляет больше 2 (индекс Solbiati), при поражении метастатическим процессом индекс изменяется в сторону уменьшения, становится 1-1,5 (Solbiati L., 1988). Подтвердить поражение лимфоузла метастазами папиллярной карциномы можно определением уровня тиреоглобулина в смыве из лимфоузла (Румянцев П.О., 1999) и цитологическим исследованием.

Главной задачей ультразвукового исследования щитовидной железы применительно к ранней диагностике рака является определение показаний для тонкоигольной аспирационной биопсии, т.е. решение вопроса: какой узел щитовидной железы пунктировать, а какой

пунктировать не надо. Существующие на сегодняшний день представления противоречивы, не решен однозначно вопрос о минимальном размере пунктируемого узла, до сих пор однозначно не определены характерные сонографические признаки папиллярной карциномы, позволяющие заподозрить наличие рака в узле небольшого размера и своевременно отправить пациента на тонкоигольную аспирационную биопсию. Наличие комбинации характерных признаков рака позволило бы врачу-диагносту при многоузловом зобе выбрать наиболее подозрительный узел для тонкоигольной аспирационной биопсии. Возможность на дооперационном этапе при сонографии шеи обнаружить лимфоузлы, требующие цитологического исследования, уточнила бы объем планируемой операции. Для этого необходимо определить ультразвуковые признаки метастатически пораженного лимфоузла. Только за последние три года были опубликованы несколько сборников рекомендаций по диагностической и лечебной тактике при узловом зобе. В 2009 г. были обновлены рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации (ATA), пересмотревшей собственные рекомендации от 2007 г. (Cooper D.S. et al., 2009), а в 2013 г. готовится новый их пересмотр. В 2010 г. опубликованы объединенные рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААКЭ), ассоциации медицинских эндокринологов (АМЭ) и Европейской тиреоидологической ассоциации (ETA) (Gharib H. et al., 2010). В 2011 г. были выпущены рекомендации корейского общества радиационной тиреоидологии (КОРТ) (Moon W.J. et al., 2011). Все эти рекомендации достаточно подробно останавливаются на разборе подозрительных сонографических признаков, которые в основном совпадают, но по ряду позиций имеются некоторые различия. Диагностическая ценность различных подозрительных сонографических признаков требует уточнения. Минимальный размер пунктируемого узла,

какой экзогенности узлы пунктировать, пунктировать ли кистозные узлы – вот часть вопросов, на которые нет однозначного ответа.

### ***Сцинтиграфия щитовидной железы***

В радионуклидной диагностике заболеваний щитовидной железы наибольшее распространение получили препараты йода и технеция. Оба препарата транспортируются в тиреоциты, но органифицируется только йод. Технеций может лишь помочь определиться с локализацией патологического очага. Исследование с радиоактивным йодом позволяет дополнительно оценить функциональную активность щитовидной железы и узла в ней (Cases J. et al., 2000). Разрешающая способность сканирования составляет около 10 мм (Дедов И.И. и соавт., 1999).

Радиоизотопное сканирование в настоящее время потеряло свою актуальность в дифференциальной диагностике узловых образований (Burch H., 1995; Rolla A., 1995). Если раньше нефункционирующие (так называемые «холодные») узлы считались признаком злокачественной опухоли, то на сегодняшний день доказано, что папиллярная карцинома может обладать всем спектром активности захвата радиофармпрепарата (Singer P. et al., 1996; Niesen T. et al., 1998).

### ***Компьютерная томография шеи***

Компьютерная томография не используется для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований в щитовидной железе вследствие низкой специфичности (Galloway R., 1996). Значение компьютерной томографии очень ограничено в предоперационной диагностике папиллярного рака щитовидной железы. Ее роль – определить местную распространенность процесса,

взаимоотношения опухоли с соседними органами (трахея, пищевод, сосудистые пучки шеи), обнаружить загрудинное расположение опухоли (Денисова Л.Б., 2006; Shaha A.R., 2003).

### ***Позитронно-эмиссионная томография***

ПЭТ с <sup>18</sup>F-дезоксиглюкозой (ФДГ) – один из видов радионуклидных методов исследования, позволяющий определить очаг повышенного обмена глюкозы в организме пациента и визуализировать его в трехмерном изображении (Заплатников К. и соавт., 2003; Ruiz-Ruiz F. J. et al., 2005; Chu Q.D. et al., 2006;; Kim T.Y. et al., 2005; Kohlfürst S., 2012).

ПЭТ-ФДГ при папиллярном раке в основном используется у пациентов с опухолями, которые не накапливают йод для выявления регионарных и отдаленных метастазов (Iagaru A., 2007; Treglia G., 2013). ПЭТ обладает высокой чувствительностью – 85% и специфичностью – 95% при выявлении рецидива рака щитовидной железы (Nanni C., 2006; Talbot J.N., 2006). Для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов в щитовидной железе не используется. Как доброкачественные, так и злокачественные поражения значительно накапливают ФДГ (Low S.C. et al., 2005).

### **Тонкоигольная аспирационная биопсия**

Тонкоигольная аспирационная биопсия, бесспорно, на сегодняшний день является самым информативным, доступным и дешевым методом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы. Биопсию щитовидной железы для диагностики рака впервые использовали Мартин и Эллис в Нью-Йоркском мемориальном госпитале в 1930 году (Martin H.E., 1930). В работе были использованы более толстые иглы для пункции, чем те, что используются с этой целью сейчас. Однако в дальнейшем было признано, что эта методика имеет ограниченное значение, и ее перестали использовать (Nguyen G.-K.,

2005). Тонкоигольная аспирационная биопсия получила широкое распространение во всем мире примерно в 70-80-е годы XX столетия после публикации ряда работ скандинавских исследователей (Soderstrom N., 1952; Eihorn J, 1962; Ljunberg O., 1972; Lowhagen T, 1974), в которых была показана важная роль биопсии для диагностики опухолей щитовидной железы.

Начало использования тонких аспирационных игл в клинической практике связывают с именем S. Franzen (Franzen S., 1968). Использование для биопсии тонкой иглы позволило открыть новую страницу в диагностике опухолей. Анализ цитологического мазка, выполненного такой иглой, позволяет установить характер опухоли (злокачественная или доброкачественная). Широкое использование тонкоигольной аспирационной биопсии и УЗИ кардинальным образом изменило тактику при лечении узловых заболеваний щитовидной железы (Пинский С.Б., 2005).

Диагностическая значимость ТАБ была подтверждена исследованием Kuma K. et al. (1994). Исследователи провели повторное цитологическое обследование 134 больным с доброкачественными узлами щитовидной железы, диагноз которым был поставлен 9–11 лет назад по данным ТАБ. Только в одном случае (0,9%) узел оказался злокачественным и увеличился в размере. В 92 % наблюдений узлы оставались доброкачественными, хотя большинство узлов увеличилось в размерах.

По мнению подавляющего большинства отечественных и зарубежных исследователей признается приоритет ТАБ под контролем УЗИ по отношению к т.н. «слепой» биопсии пальпируемых узлов (Ветшев П.С., 1996, 1998; Кузнецов Н.С., 2003).

Применение тонкоигольной аспирационной биопсии под сонографическим контролем позволило пунктировать и непальпируемые

образования размерами от 4 мм. Метод прост, выполняется амбулаторно, не имеет противопоказаний (Цыб А.Ф., 1997), дает возможность увидеть биопсийную иглу на различных этапах ее прохождения к узлу. Зрительный контроль позволяет исключить возможность травматизации крупных сосудов, трахеи, обеспечивает попадание иглы в узел даже небольшого диаметра.

По мнению большинства специалистов, показаниями к проведению тонкоигольной аспирационной биопсии при диагностике узлового зоба являются узловые образования размером больше 1 см. Более мелкие узлы требуют биопсии у пациентов с семейным анамнезом рака щитовидной железы, подвергшиеся воздействию проникающей радиации и имеющие подозрительную сонографическую картину (Дедов И.И., 2005; Frates M.C., 2005; Gharib H., 2010; Moon W.J., 2011).

Несмотря на множественные достоинства ТАБ, метод имеет свои ограничения, для преодоления которых необходимо снизить количество неинформативных мазков и постараться исключить получение ложных результатов. По данным итальянских авторов в серии из 34266 пациентов количество неинформативных препаратов составило 17,1%. При этом, ложнонегативные или ложнопозитивные результаты для группы из 3004 пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство, равнялись 1,8% и 1,2%, при чувствительности 92% и специфичности 67% (Rago T., 2010). Ложноотрицательные результаты у больных с доброкачественными узлами по ТАБ составили 3,6% в серии из 970 пациентов (Negro R., 2013).

Основным условием постановки цитологом правильного диагноза является получение достаточного количества клеточного материала для исследования. Считается, что делать вывод о доброкачественном процессе в ЩЖ можно, если в полученных мазках нет клеток, подозрительных на

злокачественные, и, в 2 мазках имеются минимум по 6 групп доброкачественных клеток (Hamburger J.I. 1988). Н. Gharib (1997) считает адекватным мазок, в котором имеется не менее 6 групп клеток с минимум 10 клетками в каждой группе. Тироциты тесно связаны между собой, связи рвутся с трудом, поэтому иногда бывает не просто получить информативный материал из узла щитовидной железы (Бронштейн М.Э., 1999). Количество неинформативных заключений по данным различных авторов колеблется от 0,2 % до 30 % (Дедов И.И., 2005; Chow L.S., 2001; Castro M.R., 2003; Yeh M.W., 2004). Методикой проведения биопсии и личным опытом врача, выполняющего пункцию, определяется количество неинформативных заключений. Чем больше опыт врача, тем меньше неинформативных препаратов. Группа авторов в своей работе показала, что с тех пор, как ежегодно стало выполняться больше 50 биопсий, количество неинформативных биопсий в их клинике снизилось с 18% до 6% (Haas S. et al., 1993). Для того, чтобы навык был достаточным, некоторые авторы рекомендуют врачу выполнение как минимум 10 пункций в неделю (Harzoulis P., 1986).

Самой частой причиной неинформативного цитологического заключения является малое количество или отсутствие клеток в мазке, что, чаще всего, связано с разведением клеточного материала кровью или кистозной жидкостью (MacDonald L., 1996).

Часть ложных результатов связана с неверной оценкой врачом-цитологом характера морфологии полученного мазка, что напрямую связано с опытом цитолога. Даже коллективы с огромным опытом выполнения тонкоигольных аспирационных биопсий щитовидной железы с последующим цитологическим исследованием в своих работах показывают уровень ложноотрицательных и ложноположительных заключений около 1-2% (Федотов Ю.Н., 2009; Rago T., 2010).

## **Молекулярно-генетические методы прогнозирования возникновения и течения рака**

Многочисленные генетические исследования показали, что в процессе появления и развития папиллярной карциномы щитовидной железы принимают участие несколько онкогенов. Наиболее часто встречаются структурные перестройки RET/PTC, а также точечные мутации генов семейства RAS и BRAF (Cohen Y., 2004). Частота их распространенности такова, что практически во всех случаях папиллярного рака можно ожидать присутствия того или иного онкогена. Необходимо обратить внимание на тот факт, что эти мутации чаще всего представляют три независимых и непересекающихся пути развития папиллярного рака, т.е. эти генетические события чаще всего не выявляются в одной и той же опухоли.

Первый генетический дефект, развивающийся при ПРЩЖ – перестановка RET/PTC – известен с 1990 года (Grieco M., 1990). К настоящему времени в папиллярном раке идентифицировано более 8 химерных RET/PTC генов, при этом в 80% случаев речь идет о RET/PTC-1 и RET/PTC-3. Перестановка RET/PTC специфична для ПРЩЖ и встречается с достаточно высокой частотой (30 – 65%) при радиационно-индуцированном раке и достаточно редко (5 – 15%) при спорадическом раке (Fagin J.A., 2004; Santoro M., 2004).

При спорадическом раке важную роль играют мутации BRAF и RAS. Описанные точечные мутации гена RAS обнаруживаются не часто, около 15% папиллярных карцином имеют эту мутацию (Kimura E.T., 2003). В 2002 году была описана мутация BRAF и, как оказалось, она является ключевым онкогеном при опухолях ЩЖ (Kimura E.T., 2003; Nikiforova M.N., 2003; Fagin J.A., 2004; Giordano T.J., 2005). Наиболее частая BRAF мутация (более 90% всех BRAF мутаций) - мутация BRAFV600E (замена

тимина на аденин в 1799 позиции в 15 экзоне BRAF, что приводит к замене валина на глютаминовую кислоту в 600-й позиции), обнаруживается более чем в 50% при спорадическом ПРЦЖ и, напротив, практически не обнаруживается при радиационно-индуцированном ПРЦЖ (Nikiforova M.N., 2003; Fagin J.A., 2004, Giordano T.J., 2005; Brzeziańska E., 2007; Stanojevic B., 2011; Ranjbari N., 2013). Таким образом, патогенез папиллярного рака может иметь два различных пути развития: точечная мутация (в генах BRAF и Ras – 70%) преимущественно при спорадическом ПРЦЖ и генетические перестановки (около 30%) при радиационно-индуцированном ПРЦЖ.

Данные о связи наличия BRAF мутации с клинической картиной заболевания носят неоднозначный характер. Результаты нескольких исследований показали существование взаимосвязи BRAFV600E с более агрессивным течением рака, двухсторонним поражением щитовидной железы, экстрагитреоидным распространением опухоли, метастазированием в регионарные лимфоузлы и отдаленные органы, большей смертностью (Nikiforova M.N., 2003; Lupi C., 2007; Basolo F., 2010; Xing M., 2005, 2010, 2013; Kurtulmus N., 2012; Wang W., 2012; Cappola A.R., 2013).

Эти сведения не были подтверждены другими научными группами (Puxeddu E., 2004; Powell N., 2005; Trovisco V., 2005; Ito Y., 2009; Nam J.K., 2012). Однако было достоверно установлено, что частота мутации зависит от гистологического варианта ПРЦЖ (Puxeddu E., 2004; Trovisco V., 2004).

За 15 лет частота встречаемости мутации BRAFV600E в папиллярных карциномах увеличилась с 43% до 88%, что, возможно, приводит к росту заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы (Mathur A., 2011).

## **Лечебная тактика (объем оперативного вмешательства на щитовидной железе и в зоне регионарного лимфооттока)**

В настоящее время принципы лечения рака щитовидной железы основаны на хирургическом лечении, при необходимости дополненном радиойодтерапией с последующей супрессивной терапией тироксином. Причем хирургический этап лечения играет решающую роль при папиллярном раке щитовидной железы. (Валдина Е.А., 2006).

Вопросам выбора объема оперативного вмешательства на щитовидной железе при раке было посвящено множество работ в конце 20 века. Подавляющее большинство клиник в настоящее время операцией выбора при раке щитовидной железы считают тиреоидэктомию, за исключением японских исследователей, которые выполняют операции и меньшего объема в зависимости от биологических особенностей опухоли (Ito Y., 2009; Noguchi M., 1995, 1996), считая, что объем хирургического вмешательства на щитовидной железе при папиллярном раке незначительно влияет на прогноз. Отдаленные метастазы редки при папиллярном раке, а метастазы в лимфоузлы шеи встречаются очень часто. Поэтому, по мнению японских ученых, правильнее выполнять рутинно гемитиреоидэктомию с профилактической центральной лимфодиссекцией шеи, чем тиреоидэктомию без лимфодиссекции в ситуациях, когда нет отдаленных метастазов, опухоль солитарная и имеется неагрессивный гистологический вариант (Ito Y., 2009).

Среди работ исследователей, изучавших объем оперативного вмешательства при папиллярном раке, не выходящим за пределы щитовидной железы, можно обнаружить две крайние точки зрения.

Согласно первой – щитовидную железу необходимо удалять полностью вне зависимости от размеров опухоли, возраста, пола больных и других факторов (Feld-Rasmussen U., 1996). Возможность такого подхода

объясняется несколькими причинами. Часто кроме основной опухоли имеются микроскопические очаги и в противоположной доле. Поэтому ряд исследователей видит преимущества тиреоидэктомии в том, что удаляется не только основная опухоль, но и возможные микроскопические фокусы опухолей в противоположной доле, частота которых достигает 43 — 61 % (Eroglu A. et al., 1995; Pathwardan N. et al., 1995; Rigberg D. et al., 1998; Pacini F. et al., 2001).

После тиреоидэктомии вероятность местных рецидивов уменьшается (Mazzaferri E. et al., 1994; Soh E. et al., 1996; Rossi R.L., 2000), снижается вероятность потери дифференцировки карциномами в оставшейся ткани щитовидной железы (Eroglu A. et al., 1995) и возникновение анапластического рака.

Удаление практически всей ткани щитовидной железы позволяет провести пациенту в послеоперационном периоде терапию радиоактивным йодом и в дальнейшем при необходимости проводить послеоперационный мониторинг пациентов с помощью сканирования всего тела (Габузов П. И., 2003; Родичев А.А. и соавт., 2003, 2004; Tisell L.E., 1998; Doi S. et al., 2000).

Отсутствие ткани ЩЖ после тиреоидэктомии и радиойодтерапии дает возможность в послеоперационном периоде исследовать уровень тиреоглобулина с целью раннего выявления рецидивов папиллярного рака щитовидной железы (Singer P. et al., 1996; Cooper DS, 2009).

При невозможности полностью удалить ЩЖ зарубежные авторы допускают «почти тотальную тиреоидэктомию» (near-total thyroidectomy) с оставлением 1 - 2 г тиреоидной ткани (Solomon B. et al., 1996; Tisell L.E., 1998; Tzavara I. et al., 1999; Dean D.S. et al., 2000). После этой операции легко провести абляцию тиреоидного остатка радиоактивным йодом и, с другой стороны, несколько уменьшить количество специфических осложнений (Utiger R., 1997).

Вторая группа авторов допускает возможность органосохраняющего принципа хирургического лечения папиллярного рака щитовидной железы при отсутствии выхода опухоли за пределы органа. При этом минимальной операцией считается гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка (Романчишен А.Ф., 1992; Вагнер Р.И., 1994; Пинский С.Б. и соавт., 1999; Эйн К.Б., 2000; Втюрин Б.М. и соавт., 2001; Бржезовский В.Ж. и соавт., 2002; Шах Дж.П., 2003; Амирова Н.М. с соавт., 2003; Шаха А.Р. 2003; Савенок Э.В. и соавт., 2004; Carcangiu M. et al., 1985; Kebebew E. et al., 2000; Shaha A.R., 2000; Noguchi M, 1995; Ito Y., 2009). Есть сообщение о 10-летнем безрецидивном течении папиллярного рака после удаления всего лишь перешейка с опухолью у 19 пациентов (Nixon I.J., 2010).

Возможность данного подхода обуславливается отсутствием убедительных данных о клиническом и прогностическом значении микрофокусов рака, которые могут находиться в противоположной доле (Шах Д.П., 2003; Shaha A.R., 2000). Более того, группа японских авторов в течение 9 лет наблюдала 162 пациента с папиллярными карциномами меньше 1 см, и только у 10,2 % пациентов опухоль увеличилась в размерах, а у 1,2% появились видимые пораженные лимфоузлы в боковой клетчатке шеи (Ito Y., 2003).

К тому же, по данным сторонников тиреоидэктомии (Дроздовский Б.Я. и соавт., 2003), при сканировании всего тела после радиойодтерапии удаление ткани щитовидной железы до «белой картины» достигается лишь в 3% наблюдений. В России радиойодтерапию имеют возможность получить менее 10% пациентов, нуждающихся в этом виде лечения.

Серьезный довод в пользу сохранения тиреоидной ткани у пожилых пациентов при папиллярном раке щитовидной железы приводится Woeber К. (1999), который считает, что старики не всегда могут принимать тиреоидные гормоны. Это будет приводить к развитию гипотиреоза,

который может значительно ухудшать качество жизни пациентов. Так, при обследовании 1363 пациентов, проживающих в различных районах Ленинградской области, гипотиреоз был выявлен у 4,2 % пациентов (Семенов А.А., 2010).

Целесообразность органосохраняющего подхода к хирургическому лечению РЩЖ показывают и результаты 10-20 летнего наблюдения, приведенные в ряде отечественных публикаций (Леонов Д.А., 1976; Валдина Е.А., 1981; Романчишен А.Ф., 1992; Пачес А.И. и соавт., 1995; Амирова Н.М. и соавт., 2003).

Достаточными по объему считают органосберегательные операции и многие зарубежные исследователи (Mazzaferrri E. et al., 1981; Carcangiu M. et al., 1985; Bell R., 1986; Vickery A. et al., 1987; Cunningham M. et al., 1990; Noguchi M., 1995; Ito Y., 2009; Zhao Y., 2012). Указанные авторы, проводя сравнительные исследования смертности, частоты рецидивов, метастазов рака после выполненных ими резекций и полного удаления щитовидной железы, не нашли статистического различия.

Как уже было отмечено, в последние 20 лет среди пациентов ПРЩЖ преобладают больные с микрокарциномами. Коренное изменение структуры больных ПРЩЖ заставляет пересмотреть вопрос об оптимальной лечебной тактике и ставит под сомнение целесообразность единого стратегического подхода в отношении этих пациентов. В этом вопросе особую позицию занимают японские клиницисты, которые придерживаются избирательной лечебной тактики в отношении больных ПРЩЖ (Takami H. et al. 2011; Ito Y. et al. 2010, 2014) . При папиллярной микрокарциноме у части больных вместо немедленной операции они предлагают проводить активное наблюдение с УЗИ – контролем каждые 6 месяцев. Ito Y. Et al (2003) наблюдали 732 больных ПМКЩЖ в сроки от 8 до 113 месяцев (в среднем 46,5 месяцев). В процессе наблюдения у 60%

пациентов опухоль не изменилась в размерах, у 27,5% - увеличилась на 2 мм и более и у 12,1% - уменьшилась. Таким образом, у 70% пациентов опухоль существенно не изменилась в размерах на протяжении достаточно длительного времени. Эти наблюдения чрезвычайно интересны. Известно, что пролиферативная активность ПРЦЖ может быть различна и подобное наблюдение позволяет косвенно оценить ее и, следовательно, выделить важный прогностический признак.

Хирургическое лечение рака щитовидной железы подразумевает под собой не только удаление щитовидной железы, но и пораженных регионарных лимфоузлов, поэтому операция на щитовидной железе часто дополняется иссечением клетчатки с лимфатическими узлами шеи. Частота метастатического поражения лимфатических узлов шеи при папиллярном раке составляет по разным данным от 30 до 90% (Caron N.R., 2005). Традиционно клетчатку шеи с лимфоузлами разделяют на 7 уровней (Spiro R., 1994; Robbins D.T., 2002, 2008). Схематически уровни представлены на рисунке 1.1.

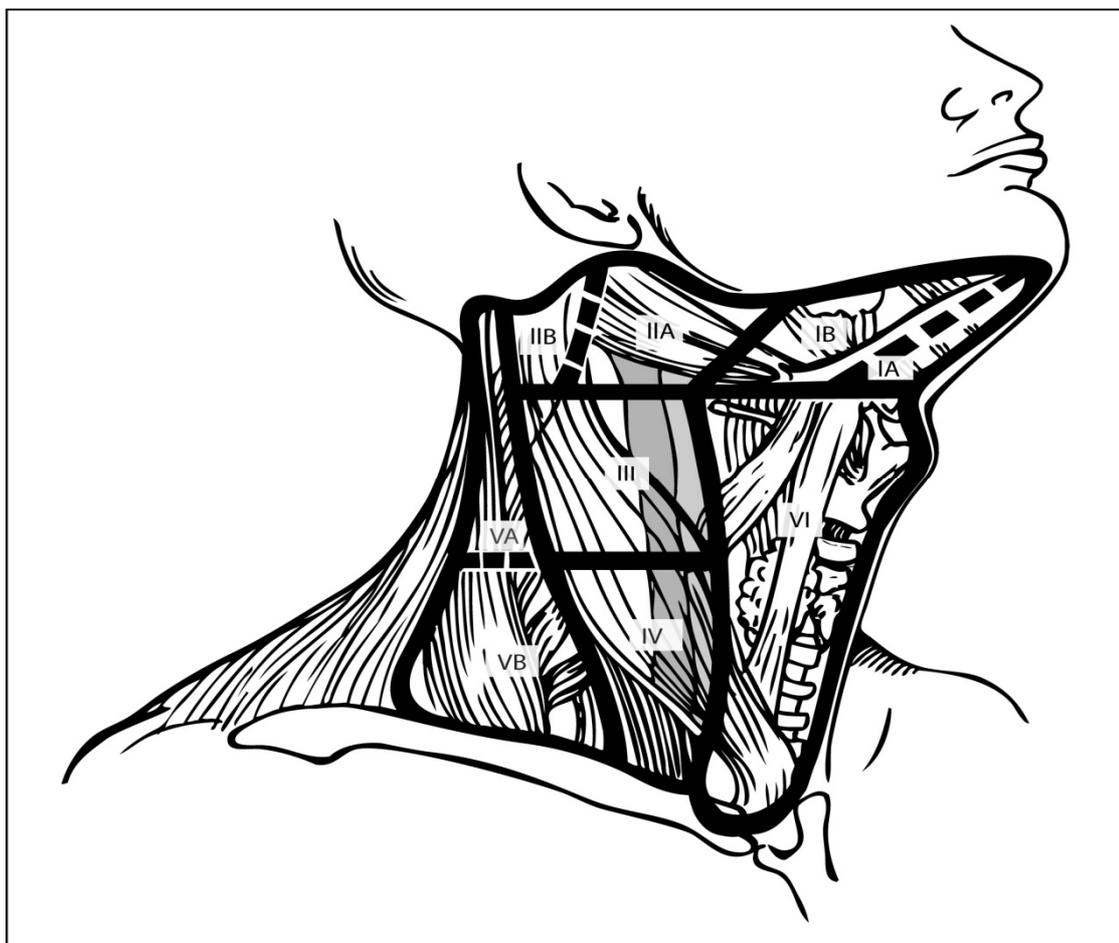


Рисунок 1.1 Уровни лимфооттока от щитовидной железы

Такое разделение групп лимфоузлов позволяет удобно классифицировать варианты шейных лимфодиссекций. Существуют две стандартные операции на лимфатическом аппарате шеи при папиллярном раке щитовидной железы: центральная лимфодиссекция шеи, когда удаляются пре- и паратрахеальные лимфоузлы VI уровня, и боковая лимфодиссекция шеи, при которой удаляются верхне-, средне- и нижнеяремные лимфоузлы шеи (II, III и IV уровни). Центральная лимфодиссекция шеи может быть ипсилатеральной и двусторонней, выполняется с лечебной или профилактической целью. Боковая лимфодиссекция шеи также может быть двусторонней и односторонней, с профилактической целью выполняется крайне редко.

Наибольшие дискуссии до сих пор вызывает вопрос о необходимости выполнения профилактической центральной лимфодиссекции шеи. Единого мнения по этому вопросу нет. В Европейском консенсусе по лечению рака щитовидной железы нет рекомендации об обязательном выполнении центральной лимфодиссекции с профилактической целью (Pacini F., 2006), доказанные преимущества рутинного выполнения центральной лимфодиссекции шеи на сегодняшний день отсутствуют (Pitoia F., 2009). Ее выполнение позволяет уточнить наличие или отсутствие метастазов в центральной клетчатке шеи, что никак не влияет на выживаемость пациентов и безрецидивное течение (Hartl D.M., 2012).

С целью изучения влияния профилактической центральной лимфодиссекции шеи на течение папиллярной карциномы был проведен метаанализ 9 опубликованных работ (Zhu W., 2013). Выяснилось, что профилактическая лимфодиссекция не улучшает результаты лечения папиллярной карциномы, отмечалось достоверное увеличение транзиторных гипокальциемий. Схожие результаты были получены и другим коллективом авторов (Chisholm E.J., 2009). С целью уменьшения случаев транзиторных гипокальциемий ряд исследователей рекомендуют выполнять ипсилатеральные лимфодиссекции шеи (Palestini N., 2008; Lang V.H., 2012).

Относительно профилактического выполнения боковых лимфодиссекций шеи подавляющее большинство исследователей единодушны. Рутинное выполнение боковых лимфодиссекций шеи не рекомендуется европейским и американским консенсусом по лечению дифференцированного рака щитовидной железы (Pacini F., 2006; Cooper D.S., 2009). Хотя существует мнение о возможности выполнения профилактической боковой лимфодиссекции шеи у пациентов группы высокого риска (Ducoudray R., 2013). К этой группе относятся мужчины

старше 55 лет с опухолью больше 3 см и с экстрагиреоидным распространением опухоли (Ito Y., 2007, 2008).

Существует и противоположная точка зрения относительно полезности профилактических лимфодиссекций (Cady B., 1976). Авторы проанализировали результаты лечения 792 пациентов в течение 40 лет и пришли к выводу, что выживаемость пациентов с регионарными метастазами лучше, чем без метастазов в лимфоузлы, что, по-видимому, связано с барьерной функцией пораженных лимфоузлов. Именно поэтому авторы выступают против профилактических лимфодиссекций.

Частота поражения центральной клетчатки шеи метастазами достигает 82% (Noguchi S., 1970), боковой клетчатки шеи – 57,5% (Mulla M.G., 2012). В случае выявления пораженных лимфоузлов в центральном или боковом отделе шеи выполняется центральная или боковая лимфодиссекция шеи (Nixon I.J., 2013).

### **Видеоассистированные операции при лечении рака щитовидной железы**

Малоинвазивная хирургия щитовидной железы как самостоятельное направление появилась 15 лет назад, когда в 1997 году Huscher C. впервые в мире выполнил эндоскопическую правостороннюю гемитиреоидэктомию (Huscher C.S. et al., 1997). Итальянские ученые под руководством профессора P. Miccoli разработали собственную видеоассистированную малоинвазивную методику для проведения гемитиреоидэктомии, тотальной тиреоидэктомии, центральной и боковой шейной лимфодиссекции (Miccoli P. et al., 1999; Miccoli P. et al., 2001). Эту методику авторы начали применять при раке щитовидной железы (Miccoli P. et al., 2002; Miccoli P. et al., 2006).

Видеоассистированные операции на щитовидной железе в настоящее время достаточно широко распространены из-за своей малой

травматичности и технической простоты. Основными отличиями видеоассистированных операций на ЩЖ от полностью эндоскопических методов являются: отказ от использования газа для образования рабочей полости и использование видеоскопически контролируемых манипуляций при этом методе лишь для мобилизации верхнего полюса ЩЖ и извлечения последней через кожный разрез, после чего хирург использует традиционную оперативную технику (Слепцов И.В., 2012).

Видеоассистированная методика удаления ЩЖ, предложенная Р. Miccoli и соавторами, обладает рядом преимуществ по сравнению с полностью эндоскопическими методиками удаления ЩЖ. Используя единственный разрез на коже длиной 15-20 мм, удается добиться хорошего косметического эффекта (Макарьин В.А., 2012). Срединное расположение кожного разреза позволяет выполнять манипуляции на обеих долях щитовидной железы с равным удобством (Miccoli P. et al., 2002), что позволяет выполнять тиреоидэктомию с такой же легкостью, как и гемитиреоидэктомию. Использование видеокамеры с косым расположением линз дает возможность производить визуализацию возвратного гортанного нерва и наружной ветви верхнего гортанного нерва. Отсутствие инсуффляции газа в полость шеи в ходе операции позволяет сократить время вмешательства и избежать возможности возникновения эмфиземы подкожной клетчатки или средостения (Слепцов И.В., 2012). Выполнение части этапов операции традиционным «открытым» способом позволяет уменьшить время операции. Применение ультразвукового гармонического скальпеля повышает надежность гемостаза во время операции и позволяет отказаться от использования дренажа в послеоперационном периоде (Miccoli P. et al., 2001).

Показаниями к выполнению видеоассистированных операций на ЩЖ при папиллярном раке щитовидной железы является выявление узла, по данным УЗИ не превышающего размера 3 см, а общий объем ЩЖ

должен быть меньше 25 мл. (Miccoli P. et al., 2002; Bellantone R. et al., 2002; Shimizu K. et al., 2003; Terris D.J. et al., 2005; Henry J.-F et al., 2006). В числе противопоказаний к проведению малоинвазивной операции называется выявление признаков аутоиммунного тиреоидита (Miccoli P. et al., 2001; Miccoli P. et al., 2002).

### **Радиоiodтерапия**

Среди лучевых методов лечения рака щитовидной железы наибольшее распространение получила терапия радиоактивным йодом-131.

Радиоiodтерапия заболеваний щитовидной железы основана на способе активной транспортировки радиоактивного йода-131 из крови посредством натрий-йодного насоса в фолликулярный эпителий щитовидной железы, накоплении его в фолликулах и секреции с периодом полувыведения около восьми дней (Гарбузов П.И., 2007). Благодаря способности клеток щитовидной железы, высокодифференцированных опухолей и их метастазов избирательно поглощать йод, концентрация I-131 в этих тканях оказывается во много раз больше концентрации в крови. Разрушающее действие I-131 вызывают бета-частицы, которые обладают небольшой длиной пробега в тканях. 90 % энергии распада бета-частиц в ткани поглощается в пределах 1-2 мм. Таким образом, разрушающее действие радиоактивного йода ограничивается тканью, которая активно его накапливает. Близлежащие ткани остаются практически не поврежденными. Гамма-кванты, испускаемые I-131, не оказывают заметного биологического действия (из-за своей высокой проникающей способности), но позволяют следить за местопребыванием и количеством радиоiodа в организме. Накопившийся в тканях I-131 вызывает ионизацию молекул клеток, продукцию большого количества свободных радикалов или короткоживущих токсических ядов, способных повредить жизненно важные биологические структуры, такие как ДНК и ферменты. Все эти

события приводят к задержке деления или гибели клеток щитовидной железы и/или опухоли.

Применение радиоiodа показано как для аблации остатков ткани щитовидной железы после субтотального или околототального удаления органа по поводу многофокусного, инвазивного рака, так и для лечения регионарных и отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы (Dietlein M., 2007).

Ретроспективные исследования показали, что послеоперационная радиоаблация остатков щитовидной железы у больных с дифференцированной карциномой щитовидной железы размером больше 2 см с метастазами в шейные лимфатические узлы или без них не влияет на смертность, но достоверно снижает частоту рецидивов или развития отдаленных метастазов рака щитовидной железы по сравнению с больными, получающими только хирургическое лечение (Sawka A.M. et al., 2004). Эффективность радиоiodтерапии в лечении отдаленных метастазов зависит от локализации, размеров и количества метастазов. Наилучшие результаты получаются при лечении пациентов молодого возраста с микроскопическими очагами в легких (Schlumberger M., 1996).

Стандартная активность назначается на основании оценки распространенности опухолевого процесса – 3700МБк (100 мКи) больным без регионарных и отдаленных метастазов, 5550Мбк (150 мКи) в случае предоперационного или интраоперационного обнаружения регионарных метастазов, 7400МБк (200 мКи) при уже выявленных отдаленных метастазах (Родичев А.А., 2003). Хотя есть данные об отсутствии значимых различий в степени аблации остатков ткани щитовидной железы для доз 30 мКи, 60 мКи и 100 мКи, полученные на основании анализа лечения 3352 пациентов (Fang Y., 2013).

Сцинтиграфия всего тела является обязательным завершающим этапом радиойодтерапии. После получения лечебной дозы радиоактивного йода-131 всем пациентам выполняется сцинтиграмма, позволяющая визуально оценить распределение радиофармпрепарата в организме пациента и получить информацию о наличии или отсутствии отдаленных метастазов. На основании полученных результатов планируется дальнейшее наблюдение за пациентами, и при необходимости повторное лечение радиоактивным йодом.

### **Послеоперационное наблюдение за пациентами и отдаленные результаты лечения папиллярного рака**

В настоящее время результаты лечения папиллярного рака значительно лучше, чем любой другой злокачественной опухоли человека, что объясняется как особенностью биологического поведения опухоли, так и достижениями современной науки. Еще в первой половине 20 века прогноз при лечении рака щитовидной железы не был таким благоприятным, как сейчас (Лежнев Н., 1904; Соркина А.И., 1936; Frantz V.K., 1944; Eckert С., 1952). Неудовлетворительные результаты лечения были в основном связаны с поздней диагностикой заболевания, 5-летний срок переживали около 5% пациентов, а через 10 лет погибали практически все пациенты (Lahey F., 1940). Однако уже в конце 20 века при папиллярном раке десятилетняя выживаемость составляла 90-98% (Валдина Е.А., 1981; Романчишен А.Ф., 1992; Gilliland F., 1997). Этот факт связан как с более ранней диагностикой рака, так и с технологическим прогрессом (совершенствование хирургической техники, появление радиойодтерапии для лечения отдаленных метастазов).

Как известно, чаще всего рецидивы папиллярного рака возникают в первые 5-10 лет после лечения (Гарбузов П.И., 2001), в дальнейшем

вероятность этого снижается, но сохраняется в течение всей жизни пациента (Viswanathan K., 1994; Hay I.D., 2010).

В связи с этим, множество работ было посвящено выделению прогностических факторов, влияющих на выживаемость и возникновение рецидива. К таким факторам относятся: пол, возраст, гистологический вариант папиллярного рака, размер первичной опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов. Некоторые авторы считают, что выживаемость хуже у мужчин: чаще местные рецидивы и отдаленные метастазы (Tzavara I., 1999). Существует мнение, что у пациентов старше 50 лет выживаемость ниже, чем у более молодых (Cady B., 1979). Группа авторов уточняет, что прогноз лучше у женщин до 55 лет, а у женщин старше 55 лет приближается к прогнозу для мужчин (Jonklaas J., 2012), что авторы связывают с гормональными перестройками после менопаузы. Японские исследователи выяснили, что прогноз хуже у пациентов пожилого возраста с пальпируемыми регионарными лимфоузлами шеи (Wada N., 2008). Часть исследователей считает, что пол пациента не играет роли, большее влияние на прогноз оказывает гистологический вариант опухоли (Silver C.E., 2011). Более агрессивно протекают следующие гистологические варианты папиллярного рака: высококлеточный, столбчатоклеточный (Wenig B.M., 1998), солидный и hobnail-вариант (Asioli S., 2013).

Мнения ученых разделились относительно влияния регионарных метастазов на прогноз при папиллярном раке щитовидной железы. Группа авторов утверждает, что любые метастазы, в том числе и лимфогенные, ухудшают прогноз (Sherman S.I., 1998; Noguchi S., 1998). В то же время существует мнение о том, что наличие метастазов в регионарные лимфоузлы не ухудшает прогноз (Валдина Е.А., 2006; Lin J.D., 1999).

Гематогенные метастазы однозначно ухудшают прогноз и являются основной причиной смерти пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы (Schlumberger M., 1996; Lin J.D., 1999; Durante C., 2006).

Рекомендуется пожизненное наблюдение пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (Гарбузов П.И., 2001; Landeson P., 2000). Больные должны быть осмотрены ежегодно (Mornex R., 1977), необходимо выполнить пациенту пальпацию области шеи, УЗИ шеи, КТ грудной и брюшной полости. В случае удаления всей железы – достаточно определения уровня стимулированного тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину (Spencer C.A., 1995; Maussier M.L., 2000; Pacini F., 2006). Стимуляция тиреоглобулина может достигаться двумя путями – отменой тироксина на 3-4 недели или введением рекомбинантного тиреотропина (Ladenson P.W., 2000). Применение рекомбинантного ТТГ позволяет выполнять сцинтиграфию всего тела с йодом-131 и определять уровень тиреоглобулина на фоне приема тироксина, что легче переносится пациентами (Krausz Y., 2001). В случае повышения тиреоглобулина необходимо использовать радиоизотопные методы, которые позволят определить локализацию патологического процесса (Schlumberger M., 1998). Некоторые авторы рассматривают сканирование всего тела йодом-131 в качестве основного метода послеоперационного наблюдения за пациентом (Feine U., 1996). Достаточно стройная система послеоперационного наблюдения возможна в случае выполнения тиреоидэктомии и радиойодтерапии. После органосохраняющих операций высокочувствительных методов раннего выявления рецидива нет. В этом случае приходится использовать методы лучевой визуализации (УЗИ, КТ шеи).

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Материалы (объект) исследования

##### *Общая характеристика больных.*

Возможности сонографического и цитологического методов исследования у пациентов с узлами в щитовидной железе для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными заболеваниями органа изучались на сплошной выборке из 40696 пациентов, обратившихся в ФГБУ «СПМЦ» МЗ РФ в период 2010–2012 гг. Сравнение результатов УЗИ и данных пальпации ЩЖ было выполнено у 1453 пациентов.

Влияние выпадения радиоактивных осадков на распространенность ПРЦЖ изучена по данным сравнительного обследования группы жителей Ленинградской области из 1363 человек, среди них 454 проживали и продолжают проживать на территориях, подвергшихся заражению в результате аварии на Чернобыльской АЭС, а 909 человек – в незагрязненных районах со сходной обеспеченностью йодом.

Исследование результатов комбинированного лечения основано на анализе историй болезни 1156 больных папиллярным раком щитовидной железы, которые были оперированы в период с 2007 по 2012 год в отделении эндокринной хирургии ФГБУ «СПМЦ» МЗ РФ. Диагноз у всех пациентов был подтвержден результатами гистологического исследования. Подавляющему большинству больных 1127/1156 (97,5%) была произведена тиреоидэктомия, которая у 234 пациентов была дополнена лимфодиссекцией. Пациентам с ПРЦЖ, у которых до операции цитологическое заключение было «фолликулярная неоплазия», на первом этапе выполняли гемитиреоидэктомию. В послеоперационном периоде всем пациентам определяли уровень ионизированного кальция и

паратгормона, и выполнялась эндоскопическая ларингоскопия. Средний срок наблюдения за больными после оперативного вмешательства составил 4,3 года, максимальный срок наблюдения – 7 лет. Исследуемая группа состояла из 1027 женщин и 129 мужчин. Средний возраст женщин –  $48,37 \pm 14,00$ , средний возраст мужчин –  $45,49 \pm 14,49$ . В послеоперационном периоде 169 пациентам была проведена терапия I-131.

Пол и возраст больных представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных папиллярным раком щитовидной железы по полу и возрасту

Возраст	Моложе 25	25-40	41-55	56-65	Старше 65	Всего
Мужчины	11	36	45	26	11	129
Женщины	58	240	383	249	97	1027
Всего	69 (6%)	276 (23,9%)	428 (37%)	275 (23,8%)	108 (9,3%)	1156 (100%)

Как видно из представленных данных, среди них было 1027 женщин и 129 мужчин. Соотношение между мужчинами и женщинами – 1:8 среди пациентов с ПРЦЖ соответствовало таковому среди пациентов с другими заболеваниями щитовидной железы, такими как узловой эутиреоидный зоб и ДТЗ (таблица 2.2). Незначительно отличался и средний возраст мужчин и женщин при выявлении у них злокачественной опухоли и проведении оперативного вмешательства.

Средний размер удаленной опухоли у женщин  $1,50 \pm 0,99$  см, а мужчин –  $1,68 \pm 1,08$  см, различия статистически достоверны ( $t=1,92$ ;  $p=0,05$ ).

Таблица 2.2

Распределение больных по возрасту и полу в общей группе больных с узловыми образованиями щитовидной железы

Возраст	Моложе 25	25-40	41-55	56-65	Старше 65	Всего
Мужчины	4	79	138	57	19	297
Женщины	23	469	728	301	92	1626
	27 (1,5%)	548 (30%)	866 (47%)	358 (19,5%)	111 (6%)	1842 (100%)

Большинство пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (таблица 2.3) было в возрасте 41-55 лет (37%), что соответствует аналогичным данным среди общей группы пациентов с узловыми образованиями в щитовидной железе (47%).

У пациентов из группы лиц моложе 25 лет папиллярная карцинома в узловых образованиях встречалась примерно в 4 раза чаще.

Таблица 2.3

Распределение пациентов с узловыми образованиями в щитовидной железе и ПРЦЖ в зависимости от возраста

Возраст	Моложе 25	25-40	41-55	56-65	Старше 65	Всего
Общая группа	27(1,5%)	548 (30%)	866 (47%)	358 (19,5%)	111 (6%)	1842(100%)
Пациенты с ПРЦЖ	69 (6%)	276 (23,9%)	428 (37%)	275 (23,8%)	108 (9,3%)	1156 (100%)

Исследование отдаленных результатов лечения папиллярного рака щитовидной железы основано на изучении катамнеза 331 больных папиллярным раком щитовидной железы, которые были оперированы в период с 1966 по 2000 год в НИИ онкологии и МСЧ №70 под руководством

или при участии д.м.н. Валдиной Е.А. Средний срок наблюдения за больными этой группы 18,8 лет, максимальный срок наблюдения – 57 лет. Оставшимся в живых пациентам было выполнено клиническое обследование, лабораторное и инструментальное исследование в клинике эндокринной хирургии ФГБУ «СПМЦ» МЗ РФ. Архивные гистологические препараты операционного материала были пересмотрены и оценены в соответствии с современной классификацией в Лаборатории морфологических исследований Центра.

Следует отметить, что состав больных, лечившихся 30-40 лет назад, заметно отличался от пациентов, которые сегодня поступают в специализированную клинику, прежде всего, стадией заболевания. В те годы практически не было больных с начальными стадиями опухоли, пациенты поступали с выраженными клиническими признаками опухоли ЩЖ, зачастую - с множественными регионарными метастазами.

В исследуемую группу включены 92 мужчины и 239 женщин.

Изучая распределение пациентов в зависимости от возраста, видно (таблица 2.4), что большинство пациентов, прооперированных в 1966-2000 , было в возрасте 25-55 лет (54,4%), что соответствует аналогичным данным среди пациентов, прооперированных в 2007-2013 гг., – 60,9% и общей группе пациентов с узловыми образованиями в щитовидной железе (77%).

Среди прооперированных в 1966-2000 гг., у лиц моложе 25 лет папиллярная карцинома в узловых образованиях встречалась примерно в 10 раз чаще, чем в группе оперированных в 2007-2013 гг.

Таблица 2.4

Распределение пациентов с узловыми образованиями в щитовидной железе и ПРЦЖ в зависимости от возраста

Возраст	Моложе 25	25-40	41-55	56-65	Старше 65	Всего
Общая группа	27 (1,5%)	548 (30%)	866 (47%)	358 (19,5%)	111 (6%)	1842(100%)
Пациенты с ПРЦЖ 2007-2013 гг	69 (6%)	276 (23,9%)	428 (37%)	275 (23,8%)	108 (9,3%)	1156 (100%)
Пациенты с ПРЦЖ 1966-2000 гг	53 (16%)	89 (26,9%)	91 (27,5%)	51 (15,4%)	47 (14,2%)	331(100%)

## 2.2 Методы исследования

При проведении диссертационного исследования были использованы перечисленные ниже методы.

1. Физикальное обследование.
2. Лабораторное исследование, включавшее наряду с общеклиническими анализами исследование тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза.
3. УЗИ области шеи.
4. ТАБ щитовидной железы.
5. Генетическое исследование на наличие BRAF-мутации.
6. Эндоскопическая ларингоскопия с видеозаписью процедуры.

*Лабораторное исследование (Т3, Св.Т3, Т4, Св.Т4, ТТГ, Антитела к тиреоглобулину и тиреоглоблин)*

Определение вышеуказанных гормонов проводили в клинической лаборатории ФГБУ «СПМЦ» МЗ РФ с помощью автоматизированной системы (Abbot – Architect System), которая выполняет хемиллюминисцентный иммуноанализ на микрочастицах (ХИАМ) и

предназначена, в частности, для количественного определения тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза в сыворотке или плазме крови.

Иммуноанализ является двустадийным процессом, на первой стадии образец плазмы или сыворотки смешивается с парамагнитными частицами, сенсibilизированными антителами против определяемого гормона, и разбавителем для его анализа. Во время инкубирования смеси, гормон, находящийся в образце, связывается с микрочастицами, покрытыми антителами к нему. Затем в смесь для запуска реакции добавляют растворы претриггера и триггера. Полученный хемилюминесцентный сигнал измеряют в виде относительных световых единиц (RLU). Между количеством находящегося в образце гормона и RLU, определяемыми с помощью оптической системы, существует прямо пропорциональная зависимость.

Для анализа может быть использована сыворотка или плазма крови, полученная с помощью добавления стабилизаторов – гепарина или ЭДТА. Образцы не должны содержать фибрина или эритроцитов. Сыворотку необходимо отделить от сгустка не позднее чем через 24 часа после получения образца. Образцы можно хранить в течение 7 суток при температуре 2-8° С. Если анализ планируется выполнить в более поздние сроки, то образцы следует хранить в замороженном состоянии при -10° С или ниже.

### ***Сонография щитовидной железы***

Изучены результаты УЗИ щитовидных желез у 40696 пациентов, обратившихся в ФГБУ «СПМЦ» МЗ РФ в период 2010–2012 гг. Было выявлено при сонографии 49419 узлов, последние цитологически исследованы. Исследование было выполнено на основании сравнительного анализа ультрасонографических признаков узлов с цитологическим

заключением «папиллярная карцинома» (1387 узлов папиллярной карциномы) и контрольной группы (40452 узла) с доброкачественными цитологическими заключениями (коллоидный узел, тиреоидит Хашимото). Проведен анализ диагностической ценности отдельных сонографических признаков в распознавании папиллярного рака щитовидной железы.

УЗИ щитовидной железы производили на ультразвуковом аппарате Minifocus 1402 фирмы «BK Medical» (Дания), линейным датчиком шириной 38 мм, работающим с частотой 12 МГц.

Исследовались следующие сонографические признаки: размер узла, количество узлов (солитарный или полинодозный зоб), структура узла (солидная, смешанная или кистозная), эхогенность (гипо-, изо- или гиперэхогенный), состояние края узла (ровный, неровный), форма узла (соотношение передне-заднего и поперечного размеров), наличие ободка Хало, наличие кальцинатов, кровотоков в узле. Каждый признак оценивался в качестве прогностического для выявления папиллярной карциномы.

Изучалось состояние регионарных лимфоузлов ЩЖ (предгортанных, пре- и паратрахеальных, яремных).

### ***Тонкоигольная аспирационная биопсия***

Показаниями для выполнения ТАБ являлось наличие узла размером 1 см и больше, а также узла меньше 1 см в сочетании с клиническими или ультрасонографическими признаками, позволяющим заподозрить его злокачественный характер. При наличии у пациента нескольких узлов пунктировали и проводили цитологическое исследование каждого из них.

### ***Методика проведения ТАБ***

Положение больного на спине с валиком под лопатками. Процедура обычно выполняется без обезболивания. Тонкоигольную аспирационную биопсию выполняли под контролем сонографии. Ультразвуковой контроль

за положением иглы осуществляется как в момент проведения пункции, так и во время аспирации материала. ТАБ выполняли в процедурном кабинете под контролем аппарата Minifocus 1402 с линейным датчиком (6-12 МГц); для пункции использовали одноразовые иглы 21G, длиной 5 см, а для пункции глубоко расположенных узлов — иглы 20G длиной 10 см. Каждый узел пунктировали, как правило, из двух точек. Полученные стеклопрепараты фиксировали естественным высушиванием с последующим окрашиванием по Майн-Грюнвальду-Гимзе. Окраска по Папаниколау использовалась в случаях повторных исследований узлов ЩЖ, расцененных первично как «подозрение на карциному/папиллярную карциному». Цитологические исследования проводили методом световой микроскопии в лаборатории морфологических исследований НМХЦ. Все случаи, расцененные как опухолевые, исследовались двумя патологами. Оценка результатов цитологических исследований проводилась с учетом классификации Bethesda system (2010).

Оценка информативности цитологического метода исследования проводилась по показателям:

Чувствительность =  $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО})\times 100\%$ , где ИП – истинно положительные результаты, ЛО – ложноотрицательные результаты.

Специфичность =  $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП})\times 100\%$ , где ИО – истинно отрицательные результаты, ЛП – ложноположительные результаты.

За отрицательный результат принималось отсутствие признаков опухолевого поражения, за положительный – подозрение на папиллярную карциному.

### *Генетическое исследование*

Эта часть работы выполнялась на базе лаборатории иммуногематологии НИИ гематологии и переливания крови (зав. лаб. проф. Бубнова Л.Н.) совместно с д.м.н. Павловой И.Е. Определение

мутации генов BRAF выполняли методом обратной гибридизации продуктов мультиплексной ПЦР с биотинилированными праймерами на нейлоновых стрипах с иммобилизированными высокоспецифичными олигонуклеотидными зондами с использованием стандартных коммерческих наборов «KRAS-BRAF StripAssay» фирмы «VIENNA LAB». Определяли мутацию в гене BRAF: V600E.

1-ый этап. Выделение геномной ДНК осуществляли из замороженных нативных опухолевых узлов с помощью коммерческого набора реагентов «QIAamp DNA Micro» фирмы «QIAGEN» по протоколу «Isolation of Genomic DNA from Tissues». Количество выделенной ДНК оценивали с помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen). Концентрация выделенной ДНК составляла 50-150 нг/мкл. Для дальнейшего анализа готовили раствор ДНК 1-10 нг/мкл.

2-ой этап. ПЦР с биотинилированными праймерами. Сборку ПЦР-смеси и процедуру амплификации проводили согласно инструкции производителя набора. Контроль продуктов ПЦР (фрагменты 151, 154, 204 пар оснований) осуществляли с помощью горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле.

3-й этап. Обратную гибридизацию с высокоспецифичными олигонуклеотидными зондами, иммобилизированными на нейлоновых стрипах, проводили в ручном режиме согласно инструкции производителя набора. Каждый стрип содержал в себе позитивный контроль и негативный контроль мультиплексной ПЦР. Визуализацию результатов реакции гибридизации осуществляли с помощью стрептавидин-алкалин фосфатазы и окрашивающего субстрата, в составе которого нитросиний тетразолий (NBT) и 5-бром-4-хлор-3-индолил фосфат (BCIP).

Интерпретацию полученных результатов осуществляли с использованием стандартного шаблона, прилагаемого к каждому набору реагентов.

### ***Эндоскопическая ларингоскопия с видеозаписью процедуры***

Оценку подвижности голосовых связок проводили путем проведения прямой ларингоскопии с использованием гибкого фиброэндоскопа Olympus BF-40 и видеозаписью процедуры. Оценку результатов проводил ЛОР-специалист.

## **2.3 Методы лечения**

### ***Оперативное лечение***

Все операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом. Положение больного на спине с умеренно запрокинутой назад головой. Разрез выполняется на расстоянии ширины полутора - двух средних пальцев руки хирурга от яремной вырезки в положении разгибания шеи пациента (разрез по Кохеру). Ширина разреза составляла от 4 до 12 см. При выполнении боковых лимфодиссекций с одной или с обеих сторон использовался физиологический разрез кожи по Мак-Фи (рис. 2.1). Всего было оперировано 1156 больных.



Рисунок 2.1 Разрез кожи по Мак-Фи

Объемы резекций ЩЖ подразделялись на следующие: тиреоидэктомия (ТЭ) - полное удаление ткани ЩЖ и гемитиреоидэктомия (ГТЭ) - удаление доли ЩЖ вместе с перешейком.

Объемы хирургических вмешательств на регионарных лимфатических узлах были следующими: центральная лимфодиссекция шеи – предполагает удаление преларингельных (Дельфиана), претрахеальных и паратрахеальных лимфатических узлов (уровень VI), боковая лимфодиссекция шеи (фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи в российской литературе) – предполагает удаление всех лимфатических узлов в едином блоке с окружающей жировой клетчаткой ПА, III, IV, VВ уровней с сохранением внутренней яремной вены, сонной артерии и основных нервных стволов (блуждающего, диафрагмального и добавочного).

При мобилизации и удалении ЩЖ и регионарных лимфатических узлов принимались меры к сохранению ветвей двигательных нервов (горланные, добавочный, блуждающий, диафрагмальный), а также меры к обеспечению сохранности паращитовидных желез.

### ***Методика проведения видеоассистированной тиреоидэктомии***

Операцию проводили под эндотрахеальным наркозом в положении пациента на спине с умеренно запрокинутой назад головой. Выполняли горизонтальный разрез кожи длиной 1,5-2 см по средней линии шеи на 2-4 см выше уровня рукоятки грудины (в зависимости от телосложения пациента и расположения узлового образования) – рис. 2.2.

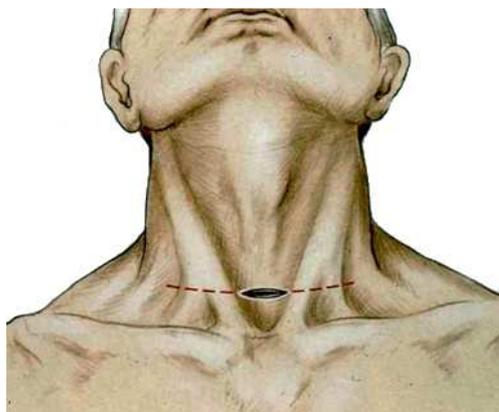


Рис. 2.2. Схема планирования разреза при проведении видеоассистированной операции

С помощью электрокоагуляции разделяли короткие мышцы шеи по белой линии (рис. 2.3), после чего вводили пластинчатые ретракторы так, чтобы латеральный ретрактор отводил короткие мышцы шеи в латеральном направлении, а медиальный ретрактор отводил ткань доли щитовидной железы в медиальном направлении (рис. 2.4, 2.5). При этом путем ретракции формировали рабочее пространство, ограниченное медиально – поверхностью доли щитовидной железы, латерально – внутренней поверхностью грудино-щитовидной мышцы, сзади – передней поверхностью шейных позвонков и сонной артерией (рис.2.6).

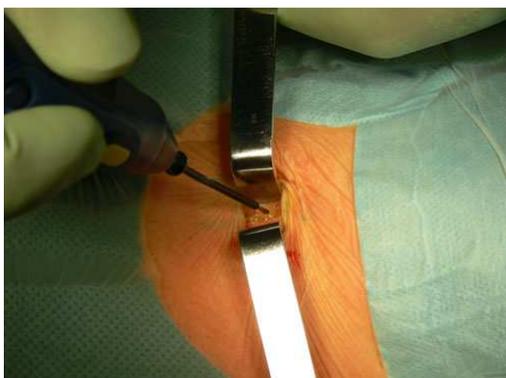


Рис. 2.3. Разделение коротких мышц шеи с использованием электрокоагулятора



Рис. 2.4. Схема строения шеи (горизонтальный разрез)

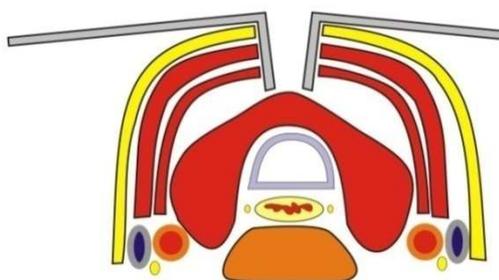


Рис. 2.5. Введение крючков при разделении коротких мышц шеи



Рис. 2.6. Формирование рабочего пространства

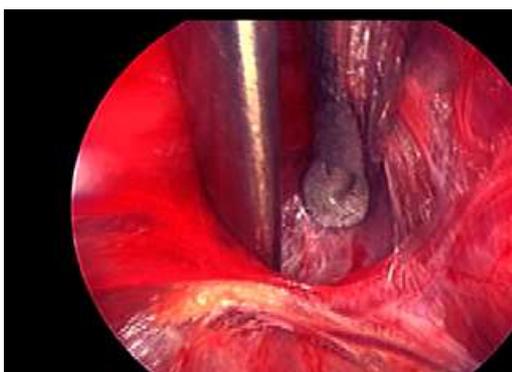


Рис. 2.7. Выделение сосудов верхнего полюса доли

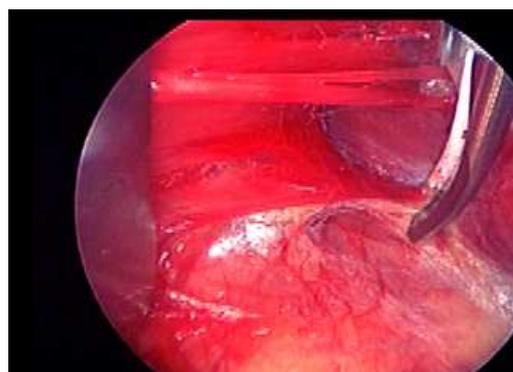


Рис. 2.8. Пересечение сосудов верхнего полюса доли



Рис. 2.9. Визуализация возвратного гортанного нерва и нижней ОЦЖ

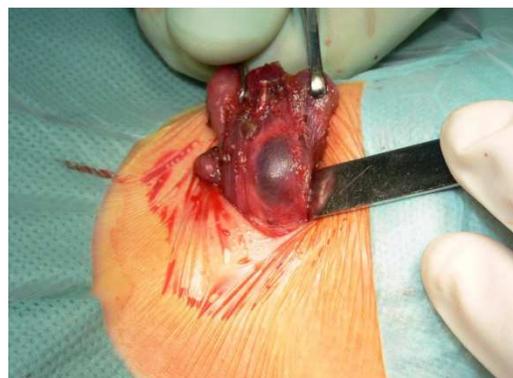


Рис. 2.10. Выведение доли ЩЖ в кожную рану



Рис.2.11. Отсечение сосудов доли с помощью гармонического ультразвукового скальпеля



Рис. 2.12. Вид операционного поля после удаления доли: видны ОЦЖ и возвратный нерв

В сформировавшуюся полость вводили эндоскоп диаметром 5 мм (Karl Storz Hopkins II) с 30-градусным наклоном оптики, распатор-отсасыватель и ультразвуковой гармонический скальпель. Пересекали боковую вену ЩЖ, после чего скелетировали сосуды верхнего полюса ЩЖ и пересекали их, визуальнo контролируя место прохождения наружной ветви верхнего гортанного нерва. Производили мобилизацию верхнего полюса щитовидной железы до уровня расположения верхней ОЦЖ (рис. 2.7, 2.8). После этого с использованием эндовидеотехники выделяли возвратный гортанный нерв у нижнего полюса доли. Визуализировали и мобилизовали нижнюю ОЦЖ (рис. 2.9). Пересекали перешеек

щитовидной железы с помощью гармонического скальпеля. Дальнейшие этапы операции проводили под прямым зрительным контролем. Захватывали клеммой Аллиса верхний полюс щитовидной железы и вывихивали его в рану (рис. 2.10). С помощью гармонического скальпеля выделяли и удаляли пирамидальную долю (при ее наличии). Постепенно мобилизуя щитовидную железу, полностью выводили ее долю в рану, контролируя состояние возвратного гортанного нерва и обеих ОЩЖ. Клипировали нижнюю щитовидную артерию в месте входа ее в ткань ЩЖ. Пересекали листки связки Берри с использованием биполярной коагуляции или гармонического скальпеля, после чего долю щитовидной железы удаляли (рис. 2.11). Далее для проведения тотальной тиреоидэктомии описанную выше последовательность действий повторяли с другой стороны. После контроля гемостаза (рис. 2.12) операционную рану послойно ушивали наглухо. На кожу накладывали косметический шов полипропиленовой мононитью или использовали цианакрилатный клей Ethicon Dermabond.

В ходе выполнения видеоассистированных вмешательств была выявлена возможность травматизации кожи в зоне разреза при избыточной тракции пластинчатых крючков. Данное осложнение встречается особенно часто при отсутствии достаточного опыта у второго ассистента (схема расположения членов операционной бригады приведена на рис. 2.13). С целью профилактики растяжения кожи в зоне вмешательства было предложено использовать металлическое кольцо диаметром 2 или 2,5 см (в зависимости от длины кожного разреза), в которое продеваются пластинчатые крючки перед введением в полость раны. Использование кольца позволяет предотвратить формирование гипертрофического рубца вследствие травматизации кожи. На методику профилактики растяжения кожи получено свидетельство РФ на полезную модель №105577 RU U1 от 27.12.2010. В последующем для профилактики растяжения краев кожи

было предложено сократить длину разреза тканей по белой линии шеи, сделав ее меньшей по сравнению с длиной кожного разреза. При использовании подобной методики нагрузка от трaкции крючков равномерно распределяется на плотные фасциально-мышечные края раны и не приводит к излишнему растяжению краев кожи.

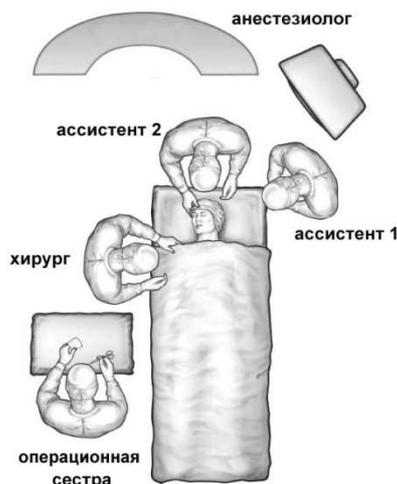


Рис. 2.13. Схема расположения участников операционной бригады при проведении видеоассистированного вмешательства

Также при проведении видеоассистированных вмешательств было отмечено, что использование распатора-отсасывателя, соединенного с пластиковым шлангом, подключенным к аппарату для создания вакуума, приводит к значительному утомлению руки хирурга. Ротационные движения, необходимые при проведении операции, требуют скручивания шланга, что приводит к дополнительной нагрузке на пальцы оператора. С целью профилактики развития утомления пальцев оператора предложено использовать распатор-отсасыватель с вращающимся соединением ручки и блока для подсоединения шланга. Подобная конструкция позволяет оператору вращать ручку распатора без какого-либо усилия. На конструкцию модифицированного распатора-отсасывателя получено свидетельство РФ на полезную модель №96769 RU U1 от 10.03.2010.

## ***Радиоiodтерапия***

Терапия радиоактивным йодом выполнялась в отделении радиоiodтерапии Гомельского онкологического диспансера (заведующая отделением Гамолина Л.И.) и в отделении радиоiodтерапии Восточной Таллиннской клиники (заведующая отделением Покси А.). Показаниями для лечения радиоактивным йодом были: агрессивный морфологический подтип папиллярного рака, наличие инвазии опухолью капсулы щитовидной железы, а также наличие отдаленных и/или регионарных метастазов. Обязательным условием для проведения радиоiodтерапии являлся уровень ТТГ в крови больного на момент поступления более 30 мЕ/л, а также безйодовая диета. Высокий уровень ТТГ достигался четырехнедельной отменой тиреоидных гормонов. Перед проведением радиоiodтерапии пациентам определялся уровень стимулированного тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину. Первый курс радиоiodтерапии обычно выполнялся в течение полугода после тиреоидэктомии с целью лучевой абляции остатков тиреоидной ткани в проекции ложа ЩЖ. Назначаемая внутрь активность I при выполнении радиоiodабляции варьировала от 30 до 70 мКи. При наличии клинических показаний курсы терапии радиоактивным йодом проводились каждые 6-8 месяцев. Применявшиеся внутрь активности  $^{131}\text{I}$  при выполнении радиоiodтерапии варьировали от 50 до 150 мКи, количество сеансов варьировало от 1 до 5. Использовался капсулированный раствор NaI, принимавшийся внутрь. После приема внутрь назначенной активности пациент переводился на «закрытый» режим в специализированной палате, оснащенной спецвентиляцией и спецканализацией. На 3 суток пациенту выполняли сцинтиграфию всего тела с помощью гамма-камеры. При сцинтиграфии всего тела оценивалось накопление и распределение I-131 в теле пациента. Всего радиоiodтерапия была проведена 169 больным.

## **2.4 Методы статистического анализа**

Статистическую обработку всех результатов исследований производили в программных пакетах Excel 2012 и StatSoft Statistica 7,0, OpenEpi 2.1. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали величину  $p \leq 0,01$ , используя t-критерий (Стьюдента), критерий согласия Пирсона (Chi-квадрат). Также для установления зависимости между отдельными показателями был проведен простой корреляционный анализ.

## **ГЛАВА 3**

### **Распространенность узловой трансформации в регионе, сравнительная оценка методов выявления узлов щитовидной железы и показания для их исследования.**

Этот раздел работы основан на результатах клинического, лабораторного и инструментального методов исследования пациентов, находившихся на обследовании и лечении в Региональном эндокринологическом центре, а также данных, полученных выездными бригадами при обследовании жителей различных районов Ленинградской области.

#### **Распространенность узлов ЩЖ среди жителей региона**

Распространенность узлов ЩЖ среди жителей региона была изучена на основании УЗИ железы у 1188 взрослых жителей различных районов Ленинградской области, при этом узлы размером 10 мм и больше были выявлены у 27% обследованных жителей (таблица 3.1).

Полученные результаты коррелируют с данными авторов из стран, близких к нам по географическому расположению, в частности, Финляндии (Brander A. et al. 1991).

Следует отметить увеличение количества пациентов с узлами ЩЖ в регионе за последние десятилетия: в 1990-95 гг. они выявлялись у 18,2–22,4% обследованных лиц (Бубнов А.Н., 1997).

Таблица 3.1

Ультразвуковые изменения структуры щитовидной железы у жителей  
Ленинградской области

Район	Населенный пункт	Всего	Норма	Диффузное увеличение	Узлы	Аутоиммунный тиреоидит
Подпорожский	Никольский	245	84 (34%)	91 (38%)	60 (24%)	10 (4%)
	Вознесенье	192	56 (29%)	77 (40%)	52 (27%)	7 (4%)
Тосненский	Сельцо	195	59 (30%)	75 (38%)	50 (26%)	11 (6%)
	Красный Бор	194	59 (31%)	74 (38%)	51 (27%)	10 (6%)
Выборгский	Роцино	163	36 (22%)	66 (40%)	51 (32%)	10 (6%)
	Поляны	199	58 (29%)	72 (37%)	58 (29%)	11 (5%)
Всего	6	1188	352 (30%)	455 (38%)	322 (27%)	59 (5%)

### **Эффективность различных методов скрининга для выявления узлов в щитовидной железе**

В рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов указано, что методом скрининга для выявления наличия узла в щитовидной железе должна быть пальпация (Дедов И.И. и соавт., 2005, Бельцевич Д.Г. и соавт., 2015)

Однако результаты проведенного нами сравнительного исследования информативности методов показали низкую диагностическую ценность пальпации при узлах небольшого размера (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Выявление узлов щитовидной железы при пальпации и УЗИ. (N=1453)

Метод	Размер узла		Всего
	до 10 мм	от 11 до 15 мм	
Пальпация	93	135	228
УЗИ	912	541	1453
Соотношение Пальпация / УЗИ	1/10	1/4	1/6

Как показывают полученные результаты, узлы размером 10 мм при пальпации были выявлены лишь у каждого десятого пациента, а узлы от 11 до 15 мм – у каждого четвертого по сравнению с данными сонографического исследования этих же больных. Аналогичные данные об ограниченной ценности пальпации для выявления узлов ЩЖ приводят и другие авторы (Коренев С.В. и соавт., 2005; Brander A. et al., 1991). Следовательно, использование пальпации щитовидной железы в качестве самостоятельного и единственного метода диагностики нецелесообразно, поскольку это приводит к частому невыявлению узлов маленького размера что может негативно сказываться на дальнейшей судьбе пациентов. Основываясь на полученных данных, мы считаем, что на современном этапе развития тиреологии диагностика узла должна основываться на данных ультразвуковой диагностики. И поэтому более целесообразной представляется рекомендация ATA (Cooper D. et al., 2009): «Сонография щитовидной железы должна быть выполнена всем пациентам с выявленным или подозреваемым узлом».

### **Показания к дальнейшему исследованию характера узла**

Тонкоигольная аспирационная биопсия в настоящее время, по общему мнению, остается «золотым стандартом диагностики». Все зарубежные и отечественные рекомендации содержат положение о необходимости цитологического исследования узлов размером 10 мм и

более. Этой тактики придерживается и наше диагностическое отделение. Нами была изучена частота выявления ПРЦЖ в узлах с различными сонографическими и сцинтиграфическими характеристиками и получены следующие результаты.

*Эхогенность.* По рекомендациям АТА и КОРТ следует выполнять ТАБ гипо-, изо-, и гиперэхогенных узлов размером более 10 мм. Рекомендации ААКЭ, АМЭ, ЕТА предусматривают необходимость пунктировать все гипозоногенные узлы более 10 мм; однако, относительно гипер- и изоэхогенных узлов отдельных указаний нет. Bonavita J.A. с соавт. (2009) считают, что гиперэхогенные узлы, как правило, доброкачественны, и ТАБ их выполнять не следует.

Распределение узлов в зависимости от эхогенности представлено в таблице 3.3.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что для папиллярного рака наиболее характерна гипозоногенная структура узла (4,8%),  $p < 0,0000001$ , соотношение шансов (Odds Ratio) 2. Анэхогенные узлы в подавляющем большинстве случаев были доброкачественными и только в 0,6% наблюдений был диагностирован рак,  $p < 0,000003$ , соотношение шансов (Odds Ratio) 0,14. Литературные сведения по этому вопросу противоречивы. Ряд клиницистов считает пониженную эхогенность характерной чертой папиллярного рака (Frates M.C., 2005; Yuan W.H., 2006; Hoang J.K., 2007). Однако распространена и другая точка зрения, согласно которой узел папиллярного рака может быть гипо-, изо- и гиперэхогенным (Абдулхалимова М.М. с соавт., 2000; Ветшев П.С. с соавт., 2004). Во всяком случае эхогенность узла не может быть решающим признаком в дифференциальной диагностике его природы (доброкачественный или злокачественный).

## Морфология узла в зависимости от экзогенности

	Анэхогенный	Гипоэхогенный	Изоэхогенный	Гиперэхогенный	Итого
Доброкачественный узел	671 (99,4%)	17513 (95,2%)	8745 (97,5%)	192 (95,5%)	27121
Папиллярная карцинома	4 (0,6%)	877 (4,8%)	224 (2,5%)	9 (4,5%)	1114
Итого	675	18390	8969	201	28235

По нашим данным рак ЩЖ действительно чаще встречается в гипоэхогенных узлах (4,8%), но при этом карциномы выявлялись у пациентов и в гиперэхогенных узлах (4,5%), и в изоэхогенных (2,5%). В связи с этим мы считаем, что пункционная биопсия узлов должна выполняться независимо от УЗ характера экзогенности.

*Микрокальцинаты* рассматриваются как значимый элемент высокого риска рака ЩЖ, а их наличие служит основанием для выполнения ТАБ согласно всем упомянутым ранее рекомендациям, при этом ААКЭ, АМЭ, ЕТА и КОРТ рекомендуют проводить биопсию независимо от размеров узла, а АТА - при узлах более 10 мм.

В нашем исследовании упоминание о кальцификатах в узле встретились в 1419 (5,1%) случаях из 27604. Выделяют три вида кальцификатов в узле щитовидной железы. Микрокальцинаты – это кальцинаты, не оставляющие эконегативную тень за собой (рис. 3.1).

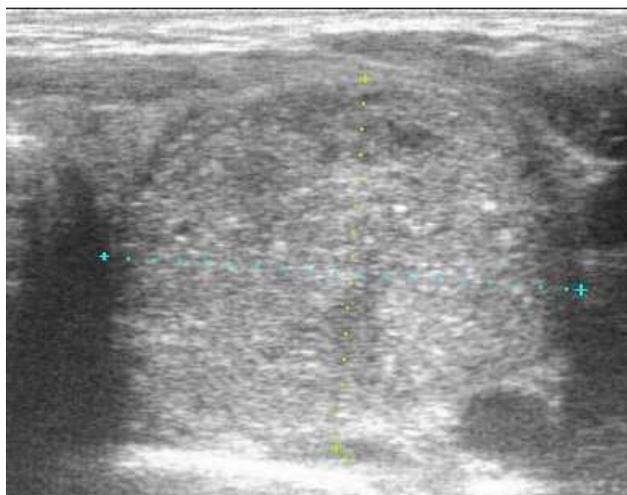


Рисунок 3.1 Микрокальцинаты в узле папиллярного рака.

Макрокальцинаты оставляют за собой эхонегативную тень (рис. 3.2), являются участками массивного отложения кальция в ткани щитовидной железы.

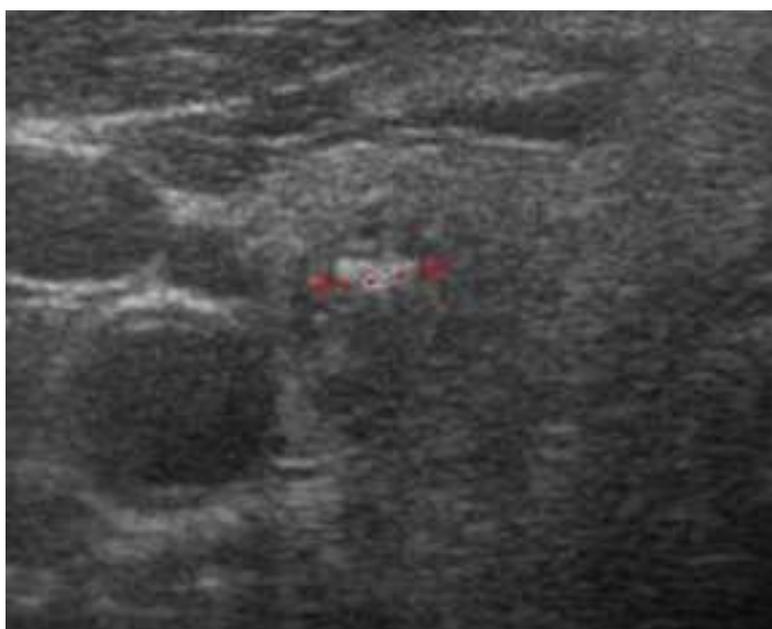


Рисунок 3.2 Макрокальцинат в коллоидном узле.

Третий вид кальцинатов – кальцинированная капсула узла. Встречаемость кальцификатов в зависимости от морфологии узла представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4

## Морфология узла и кальцификаты

	Микрокальцинаты	Макрокальцинаты	Кальцинированная капсула	Без кальциатов	Итого
Доброкачественный узел	674 (78,3%)	303 (85,6%)	192 (94,1%)	25320 (96,7%)	26489
Папиллярная карцинома	187 (21,7%)	51 (14,4%)	12 (5,9%)	865 (3,3%)	1115
Итого	861	354	204	26185	27604

Из полученных данных следует, что для папиллярной карциномы наиболее характерны микрокальцинаты, которые были обнаружены в 187 случаях из 1115 папиллярных карцином (16,7%). В коллоидных узлах микрокальцинаты встречаются достоверно реже – 2,5% (674 из 26489). Соотношение шансов при наличии в узле микрокальцинатов (Odds Ratio) – 7,7.

Узлы папиллярного рака содержали макрокальцинаты в 4,6% случаев, а доброкачественные узлы – в 1,1%.

Наличие кальцинированной капсулы не характерно для папиллярной карциномы (1,1%) и достоверно не отличается от доброкачественных узлов (0,7%). Суммарно кальцинаты в узлах папиллярного рака встречались в 22,4%. Полученные данные о частоте микрокальцинатов ниже литературных – 29-59% (Kim ЕК, 2002; Papini Е, 2002; Chan ВК, 2003; Ноang JK, 2007), что может быть отчасти объяснено меньшей разрешающей способностью ультразвукового аппарата, имеющегося в нашем распоряжении.

Кальцификаты являются результатом гибели эпителиальных клеток, и возникновение их косвенно свидетельствует о длительности существования опухоли. Благодаря современным методам диагностики сегодня мы оперируем больных с очень коротким анамнезом. Более того,

часто опухоль распознается при профилактическом обследовании молодых людей, что позволяет полагать, что она существует не так долго.

По нашим данным частота выявления папиллярного рака в узлах с микрокальцинатами составила 21,7%. Папиллярный рак в узлах с обнаруженными при УЗИ микрокальцинатами встречается в 5 раз чаще, чем в общей группе, следовательно, узлы ЩЖ с микрокальцинатами независимо от размеров должны быть пунктированы.

*Форма и УЗ характеристики поверхности узла.* Признаками, отражающими высокий риск злокачественного характера узла и требующими проведения биопсии, являются: превышение передне-заднего размера узла над поперечным (рекомендации ААКЭ, АМЭ, ЕТА и КОРТ), неровные края узла; узлы, выступающие за контур капсулы. В нашем исследовании оценивался УЗИ-феномен нечеткости контура узла. Злокачественные опухоли, как правило, не имеют капсулы, обладают деструктивным ростом и часто распространяются за пределы органа. Поэтому для них характерны неровные края и нечеткий контур (рисунок 3.3).



Рисунок 3.3 Узел папиллярного рака с неровными краями и нечеткими контурами.

Данные о распространенности этого признака среди исследуемых групп пациентов приведены в таблице 3.5

Таблица 3.5

Характеристики поверхности узла и цитологическое заключение

	Ровный край, четкий контур	Неровный край, нечеткий контур	Итого
Доброкачественный узел	19507 (97%)	7057 (93,4%)	26564
Папиллярная карцинома	600 (3%)	498 (6,6%)	1098
Итого	20107	7555	27662

Результаты, приведенные в таблице, показывают, что папиллярные карциномы в узлах с неровным краем и нечетким контуром встречаются чаще (6,6%), чем в узлах с четкими контурами (3%),  $p < 0,0000001$ , соотношение шансов (Odds Ratio) 2,3. Доброкачественные узлы также могут иметь нечеткий край узла, поэтому полагаться только на один этот признак нельзя. Ряд исследователей неровность края узла также считают подозрительным в отношении папиллярной карциномы признаком и рекомендуют его рассматривать в комбинации с другими признаками (Frates M.C., 2005; Hoang J.K., 2007).

Папиллярные карциномы в подобных узлах были установлены в 6,6% случаев, что в 2 раза чаще, чем в общей группе. В связи с этим, узлы с нечеткими контурами следует пунктировать независимо от их размеров.

*Характеристики ободка Хало.*

Ободок Хало – сонографический феномен, представляющий ограничительный гипоэхогенный гидрофильный ободок вокруг узла, который является расширенной сосудистой сетью (рисунки 3.4, 3.5, 3.6, 3.7).

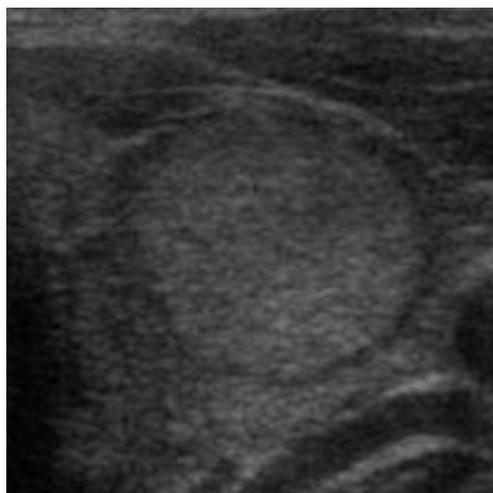


Рисунок 3.4 Тонкий ровный ободок Хало.



Рисунок 3.5 Широкий неравномерный ободок Хало.



Рисунок 3.6 Нечеткий ободок Хало.

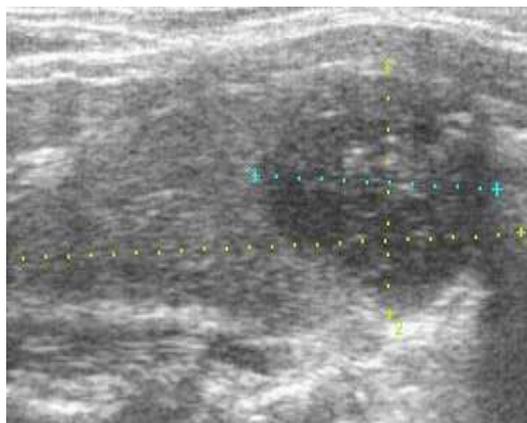


Рисунок 3.7 Ободок Хало отсутствует.

Распределение пациентов с разными цитологическими заключениями в зависимости от характеристик ободка Хало представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Ободок Хало и морфологическое заключение

	Тонкий ободок Хало	Широкий неравномерный ободок Хало	Нечеткий ободок Хало	Отсутствует	Итого
Доброкачественный узел	9213 (97,1%)	876 (93,3%)	6036 (96,9%)	6764 (79,8%)	22889
Папиллярная карцинома	273(2,9%)	63 (6,7%)	193 (3,1%)	395 (5,5%)	924
Итого	9486	939	6229	7159	23813

Полученные данные доказывают, что папиллярная карцинома чаще бывает в узлах с широким неравномерным ободком Хало (6,7%) или без ободка Хало (5,5%), по сравнению с тонким (2,9%) и неровным (3,1%) ободком Хало. Соотношение шансов (Odds Ratio) при отсутствии ободка Хало 1,78,  $p < 0,0000001$ , а при широком ободке Хало – 1,8,  $p < 0,0000024$ . По данным литературы отсутствие ободка Хало может быть признаком злокачественной опухоли щитовидной железы (Frates M.C., 2005). Отдельно взятый этот признак имеет малую диагностическую ценность.

*Кистозно-измененные узлы.* Все упомянутые выше рекомендации подчеркивают необходимость ТАБ солидных узлов, мнения же касательно узлов с кистозной трансформацией различаются. АГА рекомендует пунктировать подобные узлы, если они имеют другие сонографические признаки, позволяющие заподозрить злокачественность при размере их более 15мм; если таковые признаки отсутствуют, то выполнять ТАБ в случаях их размеров 20 мм и больше. ААКЭ, АМЭ, ЕТА и КОРТ рекомендуют ТАБ солидного компонента всех узлов больше 10 мм, при этом КОРТ рекомендует избирательную биопсию таких узлов при размере более 20 мм. Пациентам с кистами в ЩЖ производить ТАБ не рекомендуется.

В данном исследовании узел считался солидным, если кистозный компонент не превышал 10% объема узла (рис. 3.8). Если кистозная полость занимала больше 50% объема узла– узел был кистозным (рис. 3.9), остальные узлы относились к смешанным (рис. 3.10).

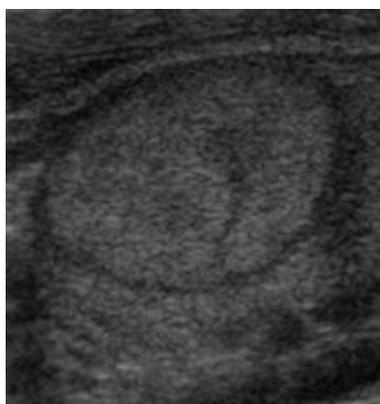


Рисунок 3.8 Солидный узел.

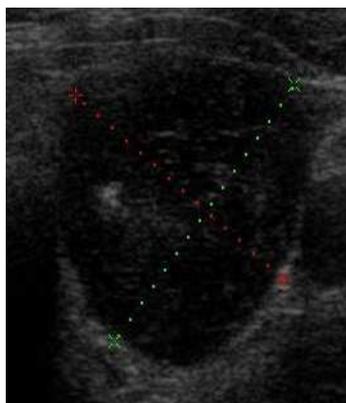


Рисунок 3.9 Кистозный узел.



Рисунок 3.10 Смешанный узел.

Морфологическая природа узла в зависимости от его сонографической структуры представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Сонографическая структура узла и морфологическое заключение

	Солидный	Смешанный	Кистозный	Итого
Доброкачественный узел	19237 (95,9%)	485 (98,4%)	1262 (98,9%)	20984
Папиллярная карцинома	816 (4,1%)	8 (1,6%)	14 (1,1%)	838
Итого	20053	493	1276	21822

Таким образом, для папиллярной карциномы характерна солидная структура узла (4,1%),  $p < 0,0000001$ , соотношение шансов (Odds Ratio) 3,36.

В кистозных узлах папиллярная карцинома встречается крайне редко (1,1%),  $p < 0,0000001$ , соотношение шансов (Odds Ratio) 0,26. Однако, наличие кисты не исключает возможность папиллярной карциномы щитовидной железы, особенно, если у стенки есть солидные разрастания, которые нередко имеют вид «цветной капусты».

Наши результаты о редкой кистозной трансформации папиллярных карцином и частой солидной структуре опухоли совпадают с данными других авторов (Iannuccilli J.D., 2004; Frates M.C., 2005; Hoang J.K., 2007), и, по-видимому, отражают реальную ситуацию.

Полученные данные указывают, что злокачественные опухоли встречаются и в узлах с кистозной дегенерацией (1,1%), хотя значительно реже, чем в общей группе (3,0%). Нам представляется целесообразным следовать рекомендациям ААКЭ, АМЭ, ЕТА и выполнять пункцию солидного компонента в субкапсулярных зонах в непосредственной близости к кисте, а в некоторых случаях - проводить цитологическое исследование центрифугата из кистозной жидкости.

*Функциональная активность узла.* Автономно функционирующие узлы, по мнению ААКЭ, АМЭ, ЕТА, не подлежат ТАБ ввиду того, что они бывают злокачественными крайне редко.

Нами выполнены ТАБ 358 больным с автономно функционирующими узлами, которые в последующем были прооперированы по поводу тиреотоксикоза; злокачественная опухоль по результатам гистологического исследования операционного материала была диагностирована лишь у 1 пациента (0,28%), что в 10 раз реже, чем у пациентов с нормо- и гипофункционирующими узлами. Поэтому пациентам с установленным по результатам гормонального исследования и сцинтиграфии ЩЖ диагнозом «гиперфункционирующий узел» или «токсическая аденома» выполнять ТАБ не следует.

*Размер узла.* Одним из показателей, постоянно измеряемых при сонографии, является размер узла. Зависимость частоты выявления папиллярного рака от размера узла приведена в таблице 3.8.

Наибольшее количество папиллярных карцином в нашем исследовании было обнаружено в узлах до 10 мм (4,9%). С увеличением размера узла вероятность обнаружения папиллярной карциномы в нем уменьшается и при узлах больше 40 мм достигает 1,4%. Данные других авторов в отношении этого признака разнятся. Так Kim D.W. и соавт (2013) не нашли зависимости между частотой папиллярной карциномы и размером узла, а по сообщению Kamran S.C. и соавт. (2013) максимальное количество карцином встречалось при размере узла 20-30 мм.

Таблица 3.8

Встречаемость папиллярной карциномы в зависимости от размера узла

Размер узла, мм	всего узлов, шт	Папиллярная карцинома	%
До 10	5034	248	4,9%
11-20	19744	682	3,5%
21-30	5378	133	2,5%
31-40	1959	39	2,0%
>41	1182	16	1,4%

Результаты, полученные в нашем исследовании, могут быть объяснены следующим образом. Относительно большее количество карцином, выявленных в узлах до 1 см, обусловлено тем, что узлы меньше сантиметра пунктируются нами лишь при наличии сонографических признаков, подозрительных в отношении рака (в соответствии с рекомендациями корейской ассоциации радиологов). Постепенное же снижение количества выявляемых карцином с увеличением размера узла, по-видимому, обусловлена тем, что значительное число лиц с пальпируемыми узлами было выявлено ранее и отправлено на хирургическое лечение.

При анализе частоты выявления рака в зависимости от возраста получены следующие результаты (таблица 3.9).

Таблица 3.9

Частота папиллярного рака в узлах различных размеров в зависимости от возраста пациента

Размер узла, мм	меньше 40 лет			40-59 лет			больше 60 лет		
	всего	ПК	%	всего	ПК	ПК%	всего	ПК	ПК%
<10	793	59	7,44%	2471	124	5,02%	1763	65	3,69%
11-20	2602	153	5,88%	8829	324	3,67%	8259	203	2,46%
21-30	774	35	4,52%	2267	61	2,69%	2323	37	1,59%
31-40	301	8	2,66%	783	17	2,17%	874	14	1,60%
>41	178	0	0,00%	485	10	2,06%	518	6	1,16%

Известно, что с возрастом вероятность узловой трансформации щитовидной железы резко возрастает и у женщин старше 50 лет достигает 67-70%. Причина такой трансформации может быть различной и существенно отличается в разных возрастных группах. С возрастом нарастают дистрофические, дегенеративные изменения, которые в известной мере следует считать вариантом возрастной нормы. У молодых, напротив, причиной образования узла чаще является опухолевый процесс. Поэтому у молодых людей узел в щитовидной железе, независимо от размеров, всегда подозрителен в отношении опухоли.

*Сочетание различных эхографических признаков при папиллярном раке.*

По нашим данным наибольшая вероятность папиллярного рака имела в узле, имеющем сочетание наиболее подозрительных признаков, таких как гипозоногенность, нечеткость контуров, наличие микрокальцинатов (таблица 3.10).

Таблица 3.10

Частота папиллярного рака в зависимости от наличия подозрительных признаков

	Подозрительные признаки есть	Подозрительных признаков нет	Итого
Папиллярная карцинома	105 (9,5%)	321 (1%)	426
Остальные цитологические заключения	993 (90,5%)	31291 (99%)	32284
Итого	1098	31612	32710

В узлах с подозрительными сонографическими признаками папиллярная карцинома встречалась в 9,5% случаев, а в узлах без подозрительных признаков – всего в 1 %. Соотношение шансов (Odds Ratio) при наличии подозрительных признаков – 8 ( $p < 0,0000001$ ).

Согласно рекомендациям Корейской ассоциации радиологов, биопсия должна быть выполнена всем пациентам с узлами менее 10 мм при наличии подозрительных сонографических признаков — неровный контур узла, гипоэхогенность, микрокальцинаты. Американская тиреоидологическая ассоциация рекомендует выполнять ТАБ лишь пациентам из группы риска. Мы выполняем ТАБ всем пациентам с сонографическими признаками, позволяющими заподозрить малигнизацию (рис.3.11 и 3.12).

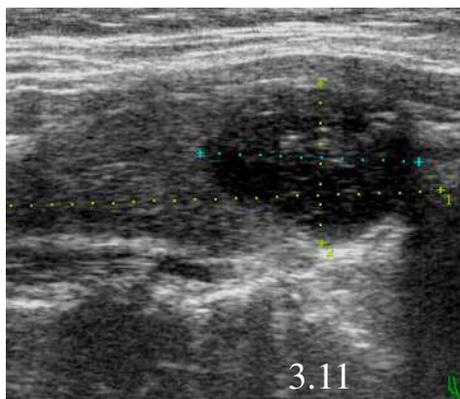


Рисунок 3.11 Гипоэхогенный узел с микрокальцинатами.

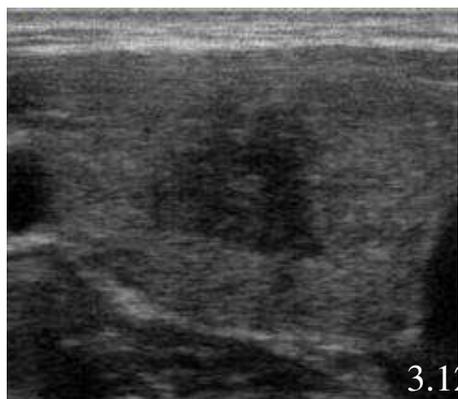


Рисунок 3.12 Гипоэхогенный узел с нечеткими и неровными краями

По нашим данным, исследования узлов меньше 10 мм редки: так, за период 2010–2012 гг. подобные пункции были выполнены в 1522 случаях из 40696. Цитологические заключения по результатам ТАБ представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11

Структура цитологических заключений при ТАБ узлов размером менее 10 мм, имеющих подозрительные ультразвуковые признаки (N=1522)

Цитологическое заключение	Количество	%
Коллоидный узел или АИТ	1114	73,2
Фолликулярная опухоль	82	5,4
Папиллярная карцинома	105	6,9
Медуллярная карцинома	3	0,2
Материал неинформативный	218	14,3
Итого	1522	100

УЗИ позволяет выявить группу признаков, которые подозрительны в отношении злокачественной природы узла щитовидной железы и являются показанием для его ТАБ. К таким признакам относятся гипоэхогенность узла, нечеткость его контуров, отсутствие ободка Хало или широкий

ободок, овоидная форма узла (высота узла больше ширины), микрокальцинаты.

Комбинация этих признаков позволяет с высокой вероятностью предполагать наличие рака щитовидной железы и является показанием для ТАБ во всех случаях, независимо от размеров узла. Специфических, достоверных сонографических признаков злокачественной природы узла выделить не удастся.

При ТАБ узлов размерами менее 1 см, которые по данным УЗИ были подозрительны в отношении опухоли, в 6,9% диагностирован папиллярный рак. Среди всех узлов щитовидной железы злокачественные опухоли по нашим данным составляют только 3%. Это диктует необходимость выполнения пункций узлов меньше 10 мм всем пациентам при наличии соответствующих сонографических признаков.

#### **Частота выявления узлов ЩЖ у лиц, проживающих в местах выпадения радиоактивных осадков**

После аварии на Чернобыльской АЭС радиоактивному загрязнению подверглись территории Ленинградской области, где в 44 населенных пунктах проживают 19,5 тыс. человек. Через 20 лет после Чернобыльской аварии нами было проведено обследование жителей некоторых населенных пунктов Волосовского района, в которых зафиксировано выпадение радиоактивных осадков (Семенов А.А., 2010); всего было обследовано 454 человека, которые проживали на этих территориях на момент аварии. В качестве группы контроля было обследовано 909 человек, проживающих в незагрязненном районе Ленинградской области. Частота обнаружения узлов у этих пациентов представлена в таблице 3.12.

Таблица 3.12

## Распространенность узлов у пациентов групп сравнения

Признак	ЖЗТ %	ЖНТ %
Узлы (всего)	57,3%	42,4%
Солитарные узлы	23,6%	22,2%
Солитарные узлы 1см и более	8,6%	7,9%
Множественные узлы	33,7%	20,1%
Множественные узлы 1см и более	17,4%	11,7%

Результаты исследования показали, что количество лиц с узловым зобом среди жителей загрязненных территорий выше, чем в группе сравнения (260 человек – или 57,3%; в группе сравнения - 42,4%); при этом рак был выявлен у 5,2% пациентов (в группе сравнения - 2,7 %).

Таблица 3.13

## Цитологические заключения у жителей загрязненных территорий и у группы сравнения

Заключение	ЖЗТ %	ЖНТ %
Коллоидный узел	67,4%	72,6%
Тиреоидит Хашимото	18,9%	9,7%
Фолликулярная опухоль	3,2%	7,1%
Папиллярная карцинома	4,2%	2,7%
Медуллярная карцинома	1,0%	0
Материал неинформативный	5,3%	8,0%
Всего	100,0%	100,0%

Папиллярная карцинома была выявлена у 4,2% жителей зараженных территорий и 2,7% жителей незараженных территорий, различия статистически достоверны ( $p < 0,01$ ). Полученные данные подтверждают влияние ионизирующей радиации на возникновение рака ЩЖ, даже при условии воздействия небольших доз.

Рекомендации АТА включают необходимость учитывать воздействие проникающей радиации в анамнезе пациента и в этих случаях выполнять ТАБ при размере узла более 5мм. Совместные рекомендации ААКЭ, АМЭ

и ЕТА также отражают необходимость проведения ТАБ узла любого размера у больных, подвергшихся воздействию проникающей радиации. Результаты, полученные в нашем исследовании, также свидетельствуют об обоснованности этих рекомендаций.

### **Заключение.**

При обследовании пациентов с подозрением на наличие узлов ЩЖ ультразвуковое исследование является наиболее эффективным, безопасным и экономически оправданным методом диагностики. Ультразвуковой метод исследования позволяет выявлять группу сонографических признаков, подозрительных в отношении злокачественной природы узла и которые являются показанием для ТАБ узлов независимо от их размеров. К таким признакам, по нашим данным, относятся гипэхогенность, нечеткость контура узла, отсутствие ободка Хало или широкий ободок, высота узла больше ширины, микрокальцинаты. Наличие комбинации этих признаков позволяет с высокой вероятностью предполагать наличие папиллярной карциномы щитовидной железы (Odds Ratio=8). Опыт выполнения ТАБ подозрительных узлов меньше 1 см показывает, что при наличии подозрительных сонографических признаков папиллярная карцинома в маленьких узлах встречается в 7,1% случаев, против 3 % в общей группе пациентов, что позволяет рекомендовать ТАБ в этих случаях к широкому применению.

Кистозные узлы крайне редко бывают злокачественными. Поэтому при получении неинформативного заключения из кистозного узла нет необходимости выполнять оперативное вмешательство, такого пациента необходимо повторно пунктировать или наблюдать. Существует обратная зависимость между размером узла и частотой папиллярной карциномы, чем больше узел, тем меньше вероятность выявления рака в этом узле. С возрастом вероятность папиллярной карциномы также снижается.

Полученные данные дополняют существующие представления о ультразвуковой картине папиллярной карциномы и принципиально не противоречат работам других авторов (Kim E.K., 2002; Papini E., 2002; Chan B.K., 2003; Iannuccilli J.D., 2004; Frates M.C., 2005; Hoang J.K., 2007).

Для дифференциальной диагностики узловых образований «золотым стандартом» остается цитологическое исследование аспирата, полученного путем ТАБ. Показания для выполнения пункционных биопсий у той или иной категории пациентов могут варьировать в зависимости от региона проживания и результатов исследований, определяющих особенности строения и функциональной активности узла.

## **ГЛАВА 4**

### **Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике папиллярного рака щитовидной железы**

В отечественных и зарубежных обзорах литературы (Семкина Г.В. и соавт., 2012; Rago T. et al., 2010) широко обсуждается одна из ключевых проблем, решение которой может значительно улучшить результаты хирургического лечения больных со злокачественными опухолями щитовидной железы, а, именно – морфологическая диагностика узлов щитовидной железы. В «Северо-Западном региональном эндокринологическом центре» ФГБУ «СПМЦ» МЗ РФ ежегодно проходят обследование и лечение около 18 тысяч пациентов с заболеваниями щитовидной железы. За последние 3 года были выполнены ТАБ более чем 40000 пациентов, из которых в последующем прооперированы в клинике 3469 человек. В данном разделе работы представлены результаты собственных исследований и выводы, которые сделаны в отношении различных аспектов выявления и проведения дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы.

В течение последних лет диагностические бригады центра работали в постоянном составе, а цитопатологи прошли стажировку в морфологической лаборатории Nikiforoff (США), что позволило свести к минимуму технический брак и унифицировать морфологические заключения. Кроме того, поскольку в последнее время мы используем в своей работе элементы Бетесдовской системы оценки тиреоидной цитопатологии, представляется целесообразным обсудить, что же дает переход на нее клиницисту.

#### **Тонкоигольная аспирационная биопсия.**

Исследование как обязательная стандартная процедура выполняется в клинике с 2004 года. Количество ежегодно производимых исследований

возросло за этот период более чем в 15 раз (Рис.4.1). Применение ТАБ позволило уменьшить количество операций у больных с доброкачественными узлами и кардинально улучшить диагностику злокачественных опухолей в дооперационном периоде, уменьшить при этом количество пациентов с местно распространенными и метастатическими формами.

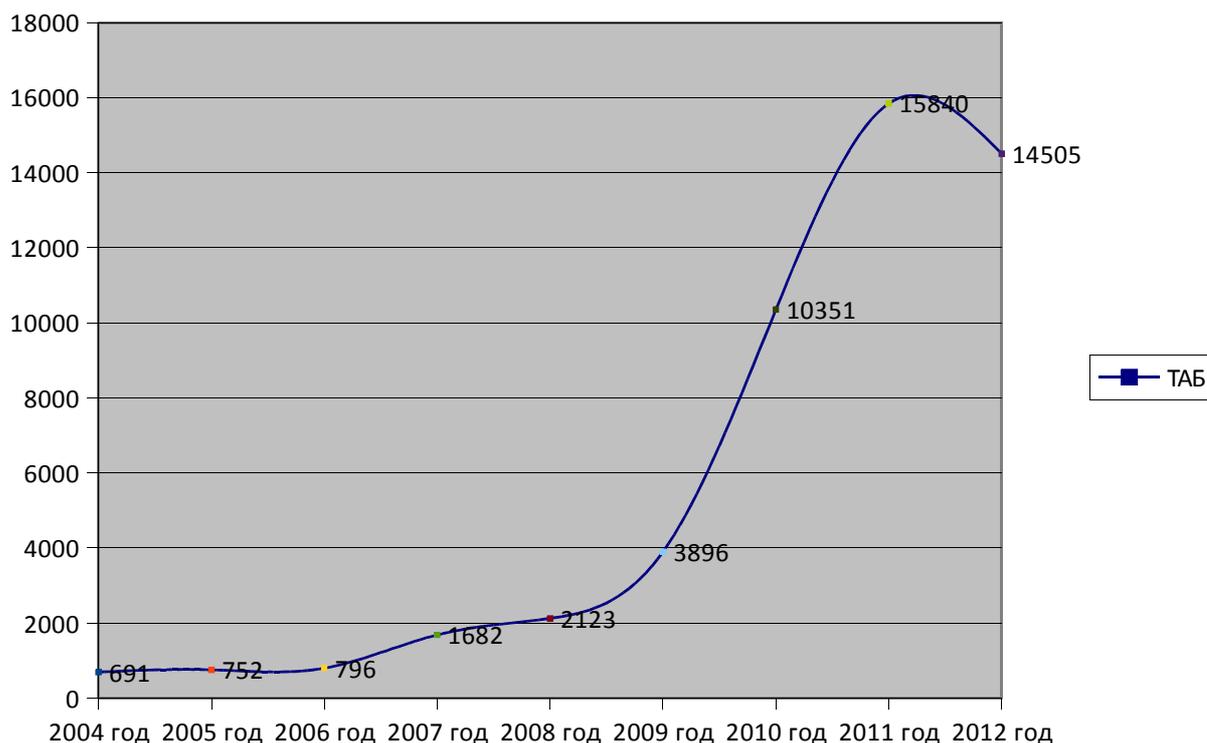


Рисунок 4.1 Количество пациентов с выполненными ТАБ

В результате, если в 2004 г. в клинике оперативные вмешательства пациентам со злокачественными опухолями составляли 12,5% (или 33 из 262 прооперированных с узлами ЩЖ), то в 2012 г. это показатель составил 53,0% (или 585 из 1101 оперативного вмешательства). Полученные данные представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Соотношение злокачественных новообразований в когорте оперированных пациентов с узлами щитовидной железы

Год	Количество прооперированных пациентов с узлами ЩЖ	Количество прооперированных пациентов со злокачественными опухолями ЩЖ	%
2004	262	33	12,5
2005	276	41	14,8
2006	258	43	16,6
2007	372	96	25,8
2008	453	243	31,6
2009	660	276	41,8
2010	992	380	38,3
2011	1376	644	46,8
2012	1101	585	53,1

Средние размеры первичной опухоли за 3 последних года статистически значимо не изменились и составили: в 2010 году –  $15,37 \pm 9,25$  мм; в 2011 году –  $17,24 \pm 9,66$  мм; в 2012 году –  $16,17 \pm 8,07$  мм.

Как уже было отмечено, в соответствии с международными и отечественными рекомендациями (Дедов И.И. и соавт., 2005; Cooper D. et al., 2009; Watkinson J.C., 2004) ТАБ выполняют всем пациентам с узлами размером 1 см и более, а также больным с размером узлов меньше 1 см, относящимся к «группе риска». При наличии у пациента нескольких узлов клеточный пунктат аспирируют и исследуют из каждого из них.

ТАБ в нашем центре не используется как средство динамического наблюдения за больными с доброкачественными узлами, однако, мы производим ее повторно, если при контрольной явке больного через 12 месяцев выявляется увеличение объема узла более чем на 30%, особенно, если предыдущее исследование было выполнено в другом учреждении, что соответствует рекомендациям (Cooper D. et al., 2009).

Цитологические заключения в когорте пациентов, которым ТАБ произведена в период 2010-2012 гг. (всего 49419 биопсий), распределились в соответствии с Бетесдовской классификацией следующим образом (таблица 4.2).

Таблица 4.2

Результаты цитологических заключений по материалам ТАБ узлов щитовидной железы

Категории	Цитологические заключения	Количество	%
I категория	Не информативно	3929	7,95%
II категория – Доброкачественный узел	Коллоидный узел	35377	81,95%
	Тиреоидит Хашимото	5063	
	Подострый тиреоидит	12	
III категория	Фолликулярное поражение неопределенного значения	27	0,05%
IV категория	Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию	3514	7,11%
V категория Подозрение на злокачественность	Подозрение на папиллярную карциному	6	0,02%
	Подозрение на медуллярную карциному	0	
	Подозрение на метастазы в щитовидную железу	3	
	Подозрение на лимфому	2	
VI категория – злокачественная опухоль	Папиллярная карцинома	1387	3,01%
	Низкодифференцированная карцинома	4	
	Медуллярная карцинома	66	
	Анапластическая карцинома	10	
	Плоскоклеточная карцинома	1	
	Метастатическая карцинома	2	
	Лимфома	16	
Итого		49419	100%

О неинформативных (недиагностируемых, неудовлетворительных) препаратах. Количество таких мазков в различных учреждениях составляет от 3% до 30% при разных заболеваниях (Mondal S.K., 2013;

Bongiovanni M., 2012; Theoharis C.G., 2009; Mufti S.T., 2012; Rago T., 2010; Ali S.Z., 2010). К ним относятся препараты с неудовлетворительным качеством мазка из-за технических ошибок (преобладание в аспирате крови или коллоида с макрофагами, затрудняющих просмотр, толстый или неадекватно фиксированный мазок) и препараты с недостаточным количеством клеточного материала, что может быть обусловлено как недостатками навыков врача, так и объективными причинами, связанными с особенностями заболевания (в частности, фиброзный тиреоидит, опухоль ЩЖ с выраженным десмопластическим компонентом). Значительную роль в появлении недиагностируемых препаратов играет техника выполнения исследования.

Для снижения количества неинформативного материала в нашей клинике при проведении ТАБ принято придерживаться нескольких правил:

1. Проведение пункции только под контролем УЗИ,
2. В бригаде работают два человека, один из которых осуществляет УЗ наведение, второй - техническое выполнение аспирации,
3. Забор материала осуществляется из двух разных точек узла, из каждого узла аспират в виде монослойного мазка наносится на 2 предметных стекла.
4. Аспират следует получать преимущественно из периферических отделов узла или из его тканевых участков (руководствуясь данными УЗИ), минуя кистозный компонент.

Представляется малоэффективным проведение цитологического исследования врачом, осуществлявшим биопсию. Эту процедуру следует считать специализированным морфологическим исследованием, требующим специальной подготовки врача-патолога или цитолога. Всем больным с неинформативными мазками обязательно повторяется биопсия в сроки 1-3 месяца после первой ТАБ.

По нашим данным количество неинформативных мазков после первой ТАБ составило 8% (таблица 4.2), из них технические ошибки имели место в 1,7% (68 из 3929) препаратов, а недостаточное количество клеток фолликулярного эпителия – в 98,3%. После повторной ТАБ количество неинформативных заключений снизилось до 0,4% (169 из 49419), что для столь большой серии считается высокопозитивным результатом (Bongiovanni M., 2012). Немалую роль в повышении информативности повторных биопсий было установление правила забора материала при повторной ТАБ из узла с изготовлением не двух, а 4 мазков (4 стеклопрепаратов). Повторная ТАБ в нашем центре была выполнена 2861 пациенту (таблица 4.3). У подавляющего числа пациентов при повторной ТАБ диагностированы доброкачественные изменения, в 12,5% - фолликулярная опухоль и только в 1,8% - папиллярная карцинома. Примечательно, что в 5,9% наблюдений повторная ТАБ оказалась снова неинформативной.

Таблица 4.3

Структура цитологических заключений при повторной ТАБ узлов с первичным неинформативным исследованием (N=2861)

Цитологическое заключение	Количество	%
Коллоидный узел или АИТ	2283	79,8
Фолликулярная опухоль	358	12,5
Папиллярная карцинома	51	1,8
Материал неинформативный	169	5,9
Итого	2861	100

Пациенты с неинформативным заключением после повторной ТАБ в нашей клинике не оперируются, а в основном, находятся под наблюдением. В дальнейшем через 6-12 мес. в случае роста узлов пациенты отправляются на повторную ТАБ. Нередко пациенты настаивают на проведении повторной (третьей) ТАБ.

В группу «Доброкачественные узлы» вошли: коллоидный узел, лимфоматозный тиреоидит/тиреоидит Хашимото и подострый тиреоидит, выявленные у 40452 пациентов – или 81,9%, среди которых преобладали коллоидные узлы - 70,6%, что соответствует литературным данным (Theoharis C.G., 2009; Bongiovanni M., 2012; Mufti S.T., 2012; Mondal S.K., 2013). Из них были оперированы 268 человек с узлами, вызывавшими компрессию органов шеи и АФУ. При гистологическом исследовании удаленных препаратов злокачественные опухоли были обнаружены в 4 случаях. За остальными больными осуществляется динамическое наблюдение с интервалами в 6-12 месяцев. Таким образом, риск злокачественности в этой группе пациентов по нашим данным составил 1,5%.

Фолликулярное поражение неопределенного значения. Эта группа, выделенная в Бетесдовской системе (2010) в качестве 3 группы, имеет довольно неопределенные морфологические критерии и вызывает споры о необходимости ее использования. По данным литературы подобное заключение встречается в 0,8-27,2% случаев (Bhasin T.S., 2013; Bongiovanni M., 2012; Bohacek L., 2012; Wu H.H., 2012). В нашем центре, к счастью, подобная морфологическая категория не нашла широкого применения и была применена лишь у 27 пациентов из 49419. При этом в качестве определяющего характер заключения фактора была отмечена малоклеточность (дефицит) клеточного материала в аспирате. После получения подобного заключения клиницисту следует повторить ТАБ и, в случае повторения, представляется наиболее целесообразным следовать рекомендациям бетесдовской группы и проводить больному лобэктомиию. Наш опыт показывает, что в случаях проведения для этой группы пациентов повторной ТАБ использование дополнительных цитологических окрасок (по Папаниколау), методов жидкостной цитологии, иммуноцитохимии или изготовления клеточных блоков (cell block), как

правило, позволяет выявить достаточные признаки для более определенного заключения. В целом же, с нашей точки зрения, подобная морфологическая трактовка, возможно, облегчает работу цитопатолога, но, к сожалению, не только не имеет большого практического значения, но и может способствовать принятию недостаточно обоснованных тактических решений. Из-за малого количества больных в группе рассчитать опасность малигнизации, по результатам нашего исследования, невозможно.

Фолликулярная неоплазия. Такой диагноз был установлен у 3514 из 49419 наших пациентов или в 7,1%. Риск злокачественного характера таких узлов, по результатам нашего исследования, составляет 16,3%.

Как известно, возможности цитологического метода исследования материала ТАБ не позволяют дифференцировать фолликулярный рак и фолликулярную аденому; общепринятой тактикой в настоящее время является выполнение по сути диагностической операции в объеме лобэктомии.

В нашей клинике было произведено 1565 операций пациентам с цитологическим заключением «фолликулярная опухоль». Варианты гистологических заключений в этой группе пациентов представлены в таблице 4.4.

Злокачественные опухоли по результатам гистологического исследования были выявлены лишь у 255 (16,3%) больных. Следовательно, у остальных 83,7% пациентов можно было воздержаться от операции. Эти данные подтверждают важность дооперационной верификации природы узла.

Таблица 4.4

Структура гистологических заключений у оперированных пациентов с цитологическим предоперационным заключением «фолликулярная опухоль» (N=1565)

Гистологическое заключение	Количество	%
Доброкачественный узел	31	2
Фолликулярная аденома	1310	81,7
Папиллярная карцинома, фолликулярный вариант	102	6,5
Широкоинвазивная высокодифференцированная фолликулярная карцинома	31	2
Малоинвазивная высокодифференцированная фолликулярная карцинома	106	6,8
Низкодифференцированная фолликулярная карцинома	8	0,5
Медуллярная карцинома	8	0,5
Итого	1565	100

Подозрение на злокачественность. В нашем исследовании в этой группе оказалось всего 11 пациентов, что, по-видимому, объясняется решительностью выполнявших исследования цитопатологов. Во всех случаях были предприняты повторные ТАБ с использованием дополнительных цитологических окрасок (по Папаниколау), разрешивших подозрения, при этом в 8 случаях была установлена папиллярная карцинома. Использование же методов жидкостной цитологии, иммуноцитохимии, изготовление клеточных блоков являются обоснованными и достаточными для более точной диагностики.

Злокачественные опухоли были выявлены у 1486 из 49419 пациентов или в 3,1% произведенных биопсий. В 1387 (93%) случаях был установлен папиллярный рак. Из них 982 пациента были прооперированы и у 966 (98,3%) диагноз был подтвержден по результатам гистологического исследования. У 16 пациентов (1,7%) результат ТАБ не подтвердился при гистологическом исследовании, в 14 случаях при этом выявлены фолликулярные аденомы.

### **Сравнение результатов ТАБ с результатами гистологических исследований операционного материала**

Цитологическое исследование материалов ТАБ является ключевым методом диагностики опухолевого поражения щитовидной железы. По данным T.Rago с соав. (2010) в серии из 34266 пациентов количество недиагностируемых препаратов составило 17,1%, при этом ложнонегативные или ложнопозитивные результаты для группы из 3004 пациентов, кому было выполнено оперативное вмешательство, встречались в 1,8% и 1,2% соответственно, при чувствительности 92% и специфичности 67%. По нашим данным при сравнении морфологических дооперационных и послеоперационных заключений в серии из 49609 пациентов недиагностируемые препараты отмечены в 8,0% случаев, а ложно-негативные или ложно-позитивные результаты в группе из 1240 оперированных пациентов составили 1,5% и 1,7% соответственно.

Показатели чувствительности, специфичности и точности исследований материалов тонкоигольной биопсии в зависимости от характера патологии имеют существенные различия. Наибольшие проблемы связаны с такими диагностическими категориями как «фолликулярная опухоль/подозрение на фолликулярную опухоль» (FN/SuspFN) и «атипия неясного значения» (ASUS). В случаях цитологической диагностики «FN/SuspFN» при гистологическом исследовании операционного материала устанавливаются как

фолликулярные аденомы или карциномы (соотношение примерно 10:1), так и очаги аденоматозной гиперплазии ткани ЩЖ. В эту группу, как правило, попадают интратиреоидные аденомы околощитовидных желез и редко встречающийся фолликулярный вариант медуллярной карциномы ЩЖ. Цитологическая категория «ASUS» является наиболее неопределенной с позиций цитологических критериев и отличается наименьшими показателями воспроизводимости среди цитологов. По нашим данным при исключении группы «FN/SuspFN» чувствительность тонкоигольной биопсии составила 99,59%, специфичность – 94,29%, точность – 98,4%, положительная прогностическая ценность (вероятность рака при цитологическом заключении «карцинома») – 98,37%, отрицательная прогностическая ценность (вероятность отсутствия рака при цитологически доброкачественном узле) – 98,51%. С учетом группы цитологических заключений « FN/SuspFN » чувствительность составляет 99,67%, специфичность 16,29 %, точность 52,18%, положительная прогностическая ценность 47,36%, отрицательная прогностическая ценность 98,51%.

### **Динамика выявления злокачественных опухолей щитовидной железы в регионе**

Остается спорным вопрос о том имеет ли место истинное увеличение количества злокачественных опухолей щитовидной железы или это результат улучшения качества обследования населения. Приводим наши данные о количестве злокачественных опухолей, выявляемых ежегодно, соотнося это с количеством произведенных ТАБ (таблица 4.5).

Таблица 4.5

## Динамика цитологического заключения «папиллярная карцинома»

Год	Всего ТАБ	Папиллярная карцинома	%
2007	1682	74	4,4
2008	2123	89	4,2
2009	3896	176	4,5
2010	10351	289	2,8
2011	15860	603	3,8
2012	14505	521	3,6
Итого	48417	1752	3,6

Полученные данные свидетельствуют о том, что удельный вес папиллярных карцином за последние годы достоверно не увеличился.

**ТАБ регионарных лимфоузлов**

В исследование были включены данные УЗИ и ТАБ 708 лимфоузлов шеи. В ФГБУ «СПМЦ» МЗ РФ принято выполнять ТАБ лимфоузлов больше 1 см. с подозрительными сонографическими признаками, к которым относились неоднородность лимфоузла, гипозоногенность лимфоузла, гиперэхогенность лимфоузла, микрокальцинаты и кистозные включения в лимфоузел (рисунок 4.2).

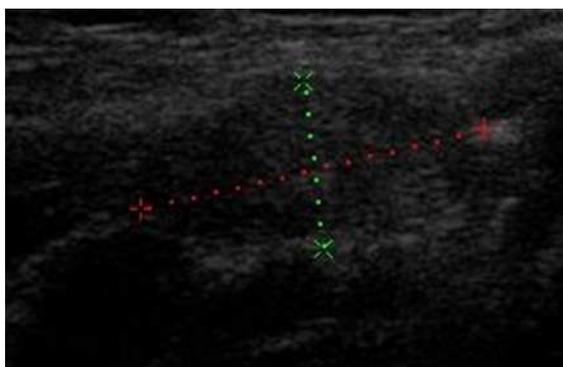


Рисунок 4.2 Пораженный опухолью лимфоузел.

Осмотр регионарных узлов входил в схему УЗИ больных с заболеваниями щитовидной железы. Тонкоигольная аспирационная биопсия лимфоузлов выполнялась пациентам с подозрительными ультрасонографическими признаками как при наличии первичной опухоли в щитовидной железе, так и при ее отсутствии. В нашем исследовании было установлено 708 таких случаев. Полученные результаты представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6

Цитологические заключения по результатам ТАБ лимфоузлов шеи, осуществленных в ходе УЗИ исследования щитовидной железы.

Заключения	Количество	%
Без опухолевого поражения	500	70,4
Метастаз папиллярного рака	94	13,4
Метастаз медуллярного рака	24	3,4
Метастаз злокачественной опухоли	55	7,8
Материал неинформативный	35	5,0
Итого	708	100

На основании анализа полученных результатов выполнение биопсии лимфоузлов, вызывающих подозрение при УЗИ, представляется необходимым и ценным диагностическим исследованием. При выявлении первичной опухоли на шее оно позволяет уточнить объем оперативного вмешательства, в частности – необходимость выполнения боковой шейной

лимфодиссекции. Если опухоль в щитовидной железе не выявляется, а метастаз свидетельствует о ее наличии, то необходимость тиреоидэктомии не подлежит сомнению. Выявление в лимфатических узлах метастаза опухолей другой локализации позволяет вести дальнейший диагностический поиск в нужном направлении.

Информативность исследования лимфатических узлов под контролем УЗИ достаточно высока, не диагностируемыми были признаны лишь 5% случаев ТАБ.

### **О так называемых «псевдоузлах»**

Нами была произведена ТАБ 2370 объектов, которые врач УЗД первоначально описывал как «псевдоузлы». Результаты приведены в таблице 4.7.

Таблица 4.7

#### **Цитологические заключения при ТАБ «псевдоузлов»**

	Количество	%
Папиллярная карцинома	31	1,31
Фолликулярная опухоль	31	1,31
Тиреоидит Хашимото	1185	50,0
Коллоидный узел	981	41,39
Материал неинформативный	142	5,99
Итого	2370	100

Обращает внимание малое количество папиллярных карцином щитовидной железы в этой группе пациентов, что позволяет рекомендовать не пунктировать рутинно псевдоузлы, а выбирать наблюдательную тактику за такими пациентами.

## Зависимость цитологических заключений от пола

По полу цитологические заключения распределились следующим образом (табл. 4.8).

Таблица 4.8

Цитологические заключения в зависимости от пола

	ПК	ФО	МК	КУ+ТХ	НИ	Итого
Мужчины	141 (3,97%)	378 (10,64%)	20 (0,56%)	2620 (73,78%)	392 (11,04%)	3551
Женщины	1135 (3,04%)	2754 (7,38%)	44 (0,12%)	30356 (81,36%)	3021 (8,1%)	37310
Итого	1276	3132	64	32976	3413	40861

Как видно из табл. 4.8, узлы ЩЖ имели злокачественную природу у мужчин несколько чаще, чем у женщин. Узловая трансформация ЩЖ у женщин наблюдается неизмеримо чаще, чем у мужчин и в возрасте старше 50 лет расценивается даже как вариант возрастной нормы. На этом фоне узел ЩЖ у мужчины всегда более подозрителен в отношении злокачественной опухоли.

### Заключение

Папиллярной карциномой в 10 раз чаще болеют женщины, чем мужчины. Узлы у мужчин незначительно чаще являются папиллярными карциномами (3,97%), чем у женщин (3,04%), поэтому сам факт выявления узла у мужчины не является показанием к оперативному лечению. В этом случае необходимо выполнить ТАБ.

Средние размеры папиллярной карциномы в нашем исследовании за последние годы значимо не увеличились, не зависели от пола и возраста. Постепенное же снижение количества выявляемых карцином с увеличением возраста пациента, по-видимому, обусловлена тем, что значительное число лиц с пальпируемыми узлами было выявлено ранее и отправлено на хирургическое лечение.

Тонкоигольная аспирационная биопсия является высокочувствительным и специфичным методом диагностики папиллярной карциномы щитовидной железы. В нашем исследовании количество ложноположительных результатов составило 1,7%, ложноотрицательных – 1,5%, неинформативных – 8%, что для такой большой выборки пациентов является очень хорошим результатом. Для улучшения результатов лечения пациентов с фолликулярными опухолями необходимо окрашивать цитологические препараты не только по Майн-Грюнвальду-Гимзе, но и по Папаниколау, что может помочь определить характерные ядерные изменения в случае фолликулярного варианта папиллярной карциномы. Это позволит пациентов с данным вариантом папиллярной карциномы лечить по стандартам, принятым для дифференцированного рака щитовидной железы (Pacini F., 2006).

При выявлении так называемых «псевдоузлов» на фоне выраженных диффузных изменений паренхимы щитовидной железы мы не рекомендуем выполнять ТАБ этих образований, т.к. количество выявляемых папиллярных карцином в них незначительно, и их выявление не влияет на прогноз этих пациентов.

ТАБ подозрительных лимфоузлов со смывом на тиреоглобулин позволяет достаточно точно установить метастатическое поражение лимфоузла.

## ГЛАВА 5

### Связь морфологического варианта опухоли и наличия BRAF-мутации с клиническим течением заболевания

#### Морфология и клинические характеристики ПРЩЖ

Известно, что прогноз при папиллярном раке щитовидной железы во многом определяется гистологическим подтипом опухоли.

Частота различных морфологических вариантов опухоли представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1

#### Морфологические варианты ПРЩЖ

Гистологические варианты ПРЩЖ	Женщины		Мужчины		Всего	
	количество	%	количество	%	количество	%
Типичный	582	56,7	87	67,4	669	57,9
Фолликулярный	328	31,9	28	21,7	356	30,8
Высококлеточный	73	7,1	12	9,3	85	7,4
Warthin-like	15	1,5	0	0	15	1,3
Солидный	5	0,5	0	0	5	0,4
Склерозирующий	6	0,6	1	0,8	7	0,6
Столбчато-клеточный	5	0,5	0	0	5	0,4
Прочие	13	1,2	1	0,8	14	1,2
Итого	1027	100	129	100	1156	100

У большинства пациентов (57,9%) встречался т.н. «типичный» вариант карциномы (рисунок 5.1).

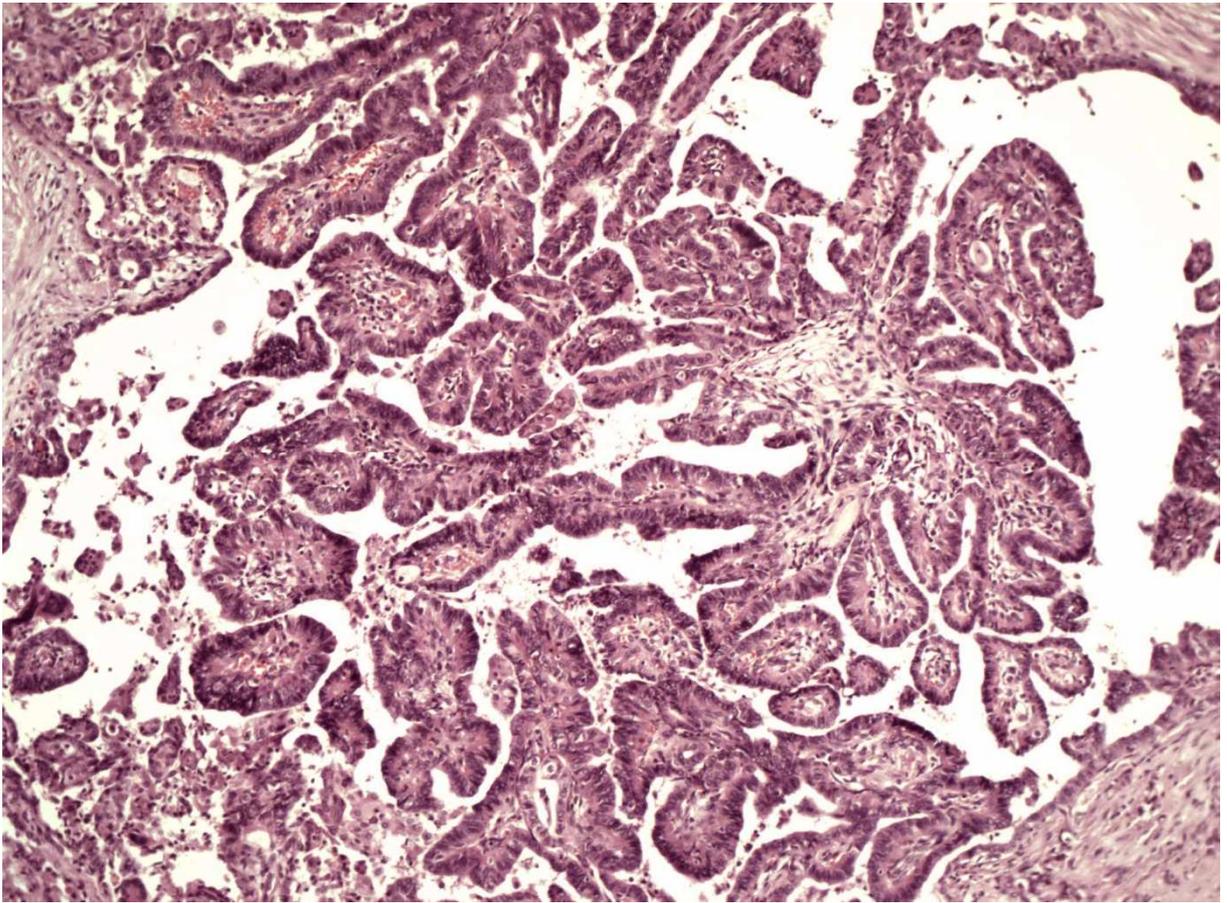


Рисунок 5.1 «Типичный» вариант папиллярной карциномы

Среди женщин он был выявлен у 56,7% больных, а среди мужчин у 67,4%. Следующим по частоте был фолликулярный вариант ПРЦЖ (рисунок 5.2), встретившийся у 30,8% пациентов.

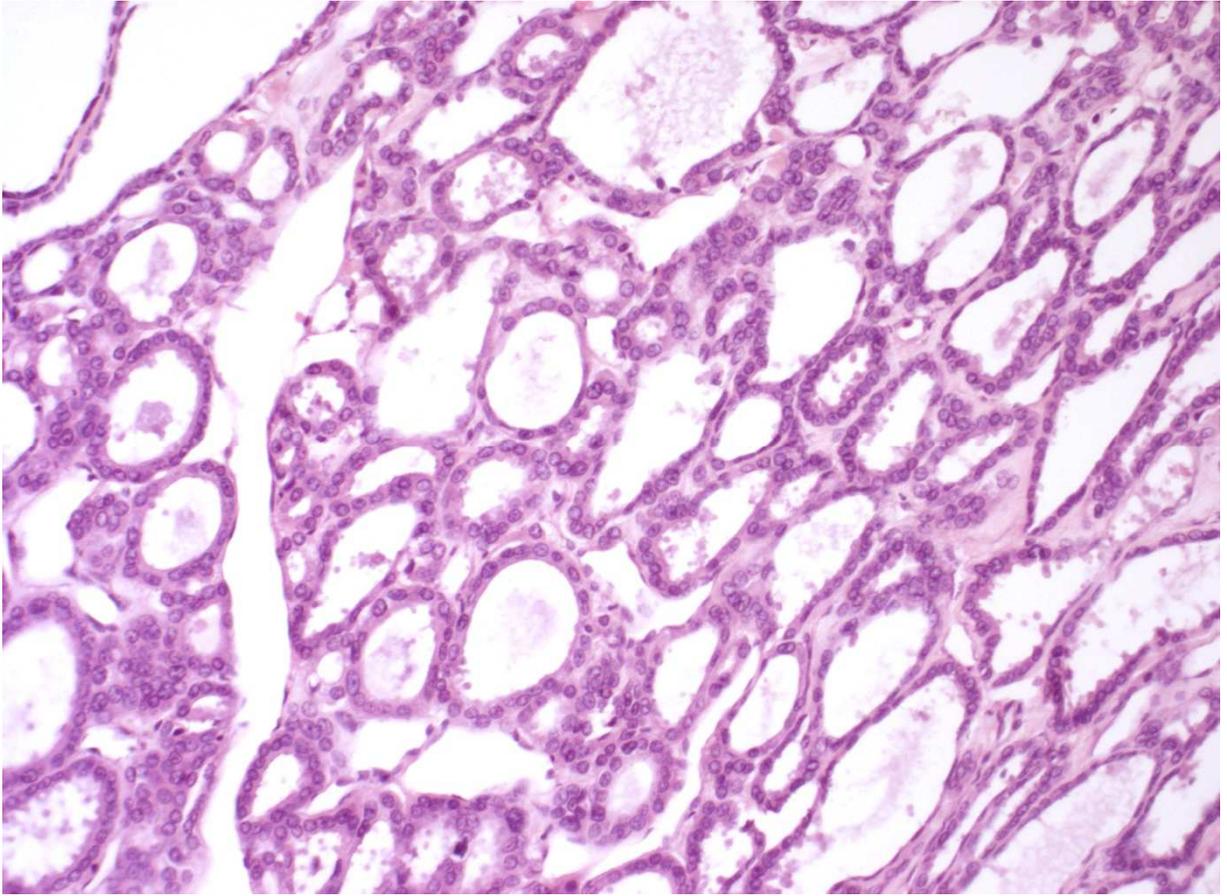


Рисунок 5.2 Фолликулярный вариант папиллярной карциномы

Среди женщин он был выявлен у 31,9% пациенток, а среди мужчин у 21,7%. Следующее место по частоте встречаемости занял высококлеточный рак (рисунок 5.3) – 7,4%, диагностированный у 7,1% женщин и у 9,3% мужчин.

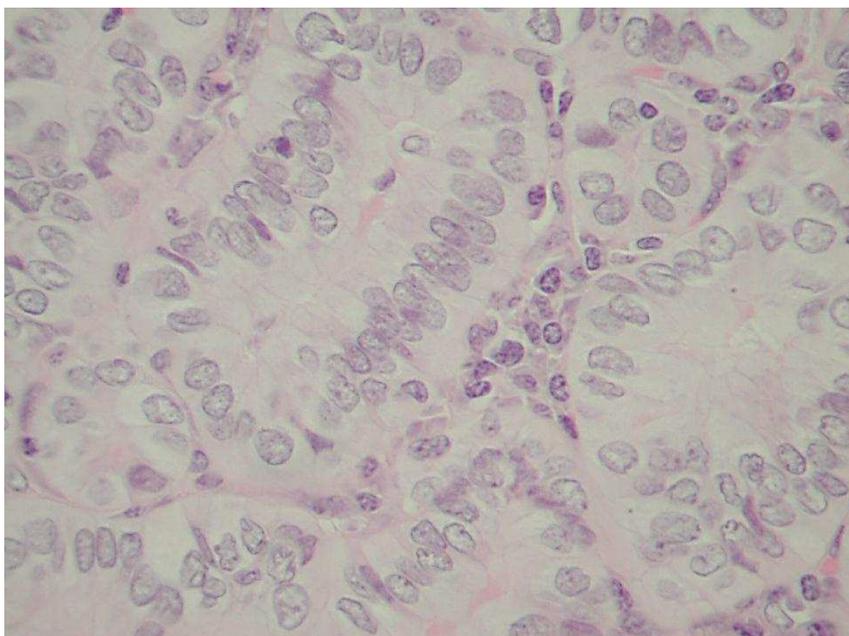


Рисунок 5.3 Высококлеточный вариант папиллярной карциномы

Что касается гендерных различий, то у женщин достоверно чаще встречался фолликулярный вариант ПРЦЖ ( $p=0,01$ ), а у мужчин – типичный вариант ( $p=0,01$ ). Ни разу не встретились солидный, Warthin-like и столбчато-клеточный варианты ПРЦЖ у мужчин, хотя это может быть связано с гораздо меньшим количеством пациентов мужского пола. Зависимость агрессивности опухоли от гистологического подтипа папиллярного рака щитовидной железы представлена в таблице 5.2.

Данные, представленные в таблице 5.2, позволяют сделать вывод о том, что для высококлеточного ПРЦЖ характерен более агрессивный рост опухоли и более частое метастазирование в лимфоузлы.

Как известно, одной из особенностей ПРЦЖ является нередко встречающаяся множественность поражения органа, требующая определенных корректив при выполнении оперативного вмешательства. Всего мультифокальность была выявлена нами у 298 из 774 (38,5%) пациентов, среди них 262/687 (38,1%) женщины и 36/87 (41,3%) мужчин (таблица 5.3).

## Морфологические варианты ПРЦЖ и агрессивность.

Гистологические варианты ПРЦЖ	Инвазия капсулы железы	Инвазия мышц и клетчатки	Сосудистая инвазия	Метастазы в лимфоузлы	Отдаленные метастазы	Всего пациентов с ПРЦЖ
Типичный	393 (58,7%)	19 (2,8%)	19 (2,8%)	124 (18,5%)	11 (1,6%)	669
Фолликулярный	145 (40,7%)	6 (1,7%)	12 3,4%	42 (11,8%)	6 (1,6%)	356
Высококлеточный	72 (84,7%)	11 (13%)	3 (3,5%)	20 (23,5%)	1 (1,2%)	85
Warthin-like	7 (46,6%)	0	0	1 (6,6%)	1 (6,6%)	15
Солидный	0	0	0	0	0	5
Склерозирующий	1 (14,3%)	0	0	1 (14,3%)	0	7
Столбчатоклеточный	1 (20%)	1 (20%)	0	0	0	5
Прочие	2 (14,3%)	0	0	0	0	14
Итого	621 (53,7%)	37 (3,2%)	34 (2,9%)	188 (16,2%)	19 (1,6%)	1156

Чаще множественные опухоли локализовались не в одной, а в обеих долях (у женщин 154 против 108, а у мужчин 22 против 14), что, по нашему мнению, скорее всего, объясняется генетической предрасположенностью к мультифокальности, а не внутридолевой диссеминацией опухоли. Можно предположить, что любая мультифокальная папиллярная карцинома щитовидной железы поражает обе доли.

Говоря о многофокусности, многие исследователи обращают внимание на особенности строения внутриорганной лимфатической системы ЩЖ, определяющей возможность внутриорганного распространения опухоли (Семеина Н.А., 1965, Леонов Д.А., 1976; Бомаш Н.Ю., 1981). Что, разумеется, не исключает возможность изначального возникновения нескольких очагов опухолевого роста.

В случаях, когда при гистологическом исследовании в противоположной доле очагов папиллярной карциномы не находят, опухоли, видимо, имеют очень маленькие размеры и поэтому не попадают в гистологический срез.

Выполнение гемитиреоидэктомии при мультифокальном ПРЦЖ приводит к оставлению микроскопических очагов в противоположной доле, однако эти очаги не всегда в дальнейшем развиваются в клинически значимую опухоль.

Таблица 5.3

Мультифокальность и пол.

(n=774)

Мультифокальность	Женщины			Мужчины		
	количество	%	Средний размер доминантной опухоли, см	количество	%	Средний размер доминантной опухоли, см
В одной доле	108	16	1,39	14	16	1,31
В обеих долях	154	22	1,52	22	25	1,72
Нет	425	62	1,47	51	59	1,66
Итого	687	100	1,5	87	100	1,62

Частота встречаемости мультифокального поражения ЩЖ при некоторых морфологических вариантах ПРЦЖ представлена в табл. 5.4.

Таблица 5.4

Мультифокальность при некоторых морфологических вариантах ПРЦЖ

	Мультифокальная	Солитарная	Итого
Фолликулярный вариант ПРЦЖ	108 (39,1%)	168 (60,9%)	276 (100%)
Tall-cell	38 (55,9%)	30 (44,1%)	68 (100%)

Согласно приведенным данным при высококлеточном строении опухоли (Tall-cell) мультифокальность встречается чаще, чем в общей группе. Высококлеточные ПРЦЖ были мультифокальные в 55,9% случаев, а в общей группе всего 38,5% случаев мультифокальных опухолей (298 из 774).

Встречаемость мультифокальности в зависимости от различных морфологических характеристик папиллярной карциномы приведена в таблице 5.5.

Таблица 5.5

Мультифокальность при различных морфологических характеристиках опухоли

	Мультифокальная	Солитарная	Итого
Инкапсулированная опухоль	58 (29,9%)	136 (70,1%)	194 (100%)
С инвазией капсулы железы	184 (44,4%)	230 (55,6%)	414 (100%)
В-клеточная опухоль	72 (41,1%)	103 (58,9%)	175 (100%)
На фоне АИТ	136 (43,6%)	176 (56,4%)	312 (100%)

Для инкапсулированных опухолей мультифокальность менее характерна (29,9%), чем для общей группы (38,5%).

Как и следовало ожидать, размер опухоли являлся одной из основных характеристик, обуславливающих распространенность патологического процесса (таблица 5.6)

Мультифокальность ПРЦЖ была практически одинаковой во всех группах больных, за исключением пациентов с узлами больше 4 см, что косвенно подтверждает предположение о генетической обусловленности этого признака.

Таблица 5.6

Распространенность опухоли в зависимости от ее размера.

(n =1156)

Морфологический признак	Размер опухоли				
	0-1 см (%)	1,1-2 см	2,1-3 см	3,1-4 см	>4 см.
Мультифокальность	160 (33,8)	183(37,5)	41 (36,6)	18 (31,6)	11 (45,8)
На фоне АИТ	198 (41,8)	226 (46,3)	40 (35,7)	19 (33,3)	4 (16,7)
Инвазия капсулы железы	215 (45,4)	298 (61,1)	65 (57,5)	32 (56,1)	11 (45,8)
Инвазия мышц и клетчатки	8 (1,7)	12 (2,5)	5 (4,4)	8 (14)	4 (16,7)
Сосудистая инвазия	5 (1,1)	14 (2,9)	11 (9,7)	3 (5,2)	1 (4,2)
Наличие капсулы у опухоли	79 (16,7)	86 (17,6)	27 (24,1)	11(19,3)	8(33,3)
Кистозная трансформация	2 (0,4)	18 (3,7)	3 (2,7)	4 (7)	4 (16,7)
Метастазы в лимфоузлы	47 (9,9)	83 (17)	30 (26,5)	21 (36,8)	7 (29,2)
Всего	474 (100)	488 (100)	113 (100)	57 (100)	24 (100)

Не было четкой зависимости размеров опухоли и частоты таких признаков как инвазия капсулы железы и сосудистая инвазия. По-видимому, эти признаки обусловлены в большей степени местом возникновения опухоли в ткани щитовидной железы. В то же время с увеличением размера опухоли статистически достоверно возрастали такие признаки как инвазия мышц с 1,7% до 16,7%, кистозная трансформация опухоли с 0,4% до 16,7% и количество пациентов с пораженными лимфоузлами с 9,9% до 29,2%.

Инвазия капсулы ЩЖ рассматривается как важный прогностический признак, в значительной степени определяющий лечебную тактику. Надо заметить, что в оценке инвазии капсулы ЩЖ при

ПРЦЖ много спорного. З.Н. Брагина и Е.И. Конюх (2012) считают, что между размерами опухоли и инвазивными проявлениями нет корреляции и инвазия возможна при опухолях от 1 до 10 мм. Частота выявления инвазии капсулы ЩЖ при папиллярной микрокарциноме колеблется в значительных пределах от 2% до 62,1% (Lee Y.,2014).

Как видно из табл.5.6, из 1156 больных оперированных по поводу ПРЦЖ у 474 (40%) опухоль была размерами не более 10 мм (микрокарциномы), а у остальных – в пределах от 1,2 до 9 см. В целом в группе больных с опухолью более 1 см (682 пациентов) инвазия наблюдалась 406 (59,5%), а признаки экстракapsулярного распространения (инвазия мышц и клетчатки) только у 29 (4,2%). При микрокарциномах размерами до 1 см инвазия капсулы ЩЖ наблюдалась в 45,4%. В группе опухолей большего размера – инвазия капсулы диагностирована в пределах 50 – 60% наблюдений, но при этом выраженных признаков экстракapsулярного роста (инвазия мышц и клетчатки) оставалась минимальной и составила в среднем 3,5%. Эти данные несколько парадоксальны и заставляют усомниться в истинной частоте инвазии капсулы при ПРЦЖ и прогностической ценности этого признака.

По данным Д.С.Ланцова (2007) частота инвазии капсулы при папиллярной микрокарциноме составила 16,5%. Е.Ф.Лушников и соавт. (2003) при анализе 440 опухолей ЩЖ размерами до 1,5 см диагностировали инвазию капсулы железы в 29,25% наблюдений. В связи с таким разбросом данных возникает вопрос, что же считать признаком инвазии капсулы ЩЖ при папиллярной карциноме. Характерной особенностью роста ПРЦЖ является выраженное развитие фиброзной соединительной ткани, которая в виде вала окружает собственно опухолевый фокус. Фиброзная ткань «наплывает», распространяется на окружающую ткань ЩЖ, а также на соседние ткани. В результате возникает спаяние опухоли с окружающими тканями, что нередко

ошибочно трактуется как прорастание опухоли (Бомаш Н.Ю., 1981). Следует заметить, что ЩЖ не имеет собственной плотной фиброзной капсулы и окружена тонкой прослойкой жировой ткани, которая имеет тонкую неполную псевдокапсулу, производную среднего листка глубокой фасции шеи. Проникновение опухоли в эту клетчатку нельзя рассматривать как признак экстра tireоидного распространения (Komorowski R.A., Hanson G.A., 1988, Mete O. et al, 2010). По мнению этих авторов надежным признаком экстра tireоидного распространения следует считать инвазию мышц переднего отдела шеи. Таким образом, сами понятия «инвазия капсулы» и «экстра tireоидное распространение» требуют уточнения.

### **BRAF-мутации и клиническое течение ПРЩЖ**

До настоящего времени ведущим методом лечения, рекомендуемым как зарубежными, так и Российской тиреоидологическими ассоциациями (Дедов И.И. и соавт., 2005; Cooper D. S. et al., 2009; Pacini F. et al., 2006; Watkinson J.C. et al., 2004), является хирургический, заключающийся в полном или почти полном удалении щитовидной железы. Однако, столь радикальное вмешательство, приводящее к стойкому выздоровлению подавляющего большинства пациентов, сопровождается у части больных серьезными осложнениями. Так, по данным совместного немецко-американского исследования (Hundahl S.A. et al., 2000), охватывающего 5584 больных с ПРЩЖ, оперированных после 1996 г., остаточная опухоль после операции отмечена в 11% случаев, гипокальциемия – в 10%, травма возвратного нерва у 1,3% пациентов. В большинстве случаев осложнения отмечены после тиреоидэктомии в сочетании с боковой лимфодиссекцией. Кроме того, эти больные вынуждены находиться на заместительной терапии тиреоидными гормонами пожизненно. Поскольку понятно, что у значительного числа больных такой объем операции является не вполне оправданным, усилия специалистов, занимающихся различными аспектами тиреоидологии, были направлены на поиск методов, которые позволили бы

прогнозировать дальнейшее клиническое течение ПРЦЖ у конкретного больного, что дало бы возможность ограничиться у части из них гораздо менее травматичными, органосохраняющими операциями.

В последние годы внимание исследователей привлекли генетические исследования, связанные с выявлением мутаций генов, принимающих участие в развитии ПРЦЖ и, прежде всего, с активирующей точковой мутацией в 15 экзоне гена BRAF, выявляемой, по данным различных исследователей у 50-77,8% взрослых больных с ПРЦЖ. Одновременно, было показано, что наличие данной мутации сопровождается более тяжелой клинической картиной заболевания – экстратиреодным распространением опухоли и регионарным и отдаленным метастазированием, и даны рекомендации о необходимости использования более радикальной тактики у этой группы больных (Nikiforova M.N. et al., 2003; Lupi C. et al., 2007; Basolo F. et al., 2010; Xing M. et al., 2005, 2010, 2013; Kurtulmus N. et al., 2012; Wang W. et al., 2012; Cappola A.R. et al., 2013). Однако появились и другие, довольно многочисленные работы, отрицающие наличие такой связи (Puxeddu E. et al., 2004; Powell N. et al., 2005; Ito Y. et al., 2009; Trovisco V. et al., 2005; Nam J.K. et al., 2012).

Определение мутации BRAF V600E было проведено у 146 пациентов с ПРЦЖ, оперированных в СПКК НМХЦ им Н.И.Пирогова в 2012 г. Из них женщин – 131, возраст -  $52,9 \pm 17,2$  лет, мужчин – 15, возраст -  $47,7 \pm 20,6$  лет, соотношение – (8,5:1). Диагноз у всех больных был подтвержден при гистологическом исследовании.

*Распространенность BRAF-мутации у больных ПРЦЖ*, изученная у 146 пациентов с использованием указанной методики, позволила выявить мутацию в гене BRAF: V600E у 91% больных. При этом, у женщин мутация встречалась у 123 из 131 пациенток (93,9%), в то время как у мужчин она была выявлена лишь у 10 из 15 пациентов (66,7%). Выявляемость мутации в гене BRAF в нашем исследовании значительно

превышает данные большинства других авторов ( $\approx 45\%$ ), хотя некоторые исследователи приводят данные близкие к нашим. Так, в Корее частота данной мутации превышает 80% (Kim K.H. et al., 2004, 2008; Chung K.W. et al., 2006, Jung S.K. et al., 2012) и приближается к 80% в Иране по данным Ranjbari N. (2013). По данным Румянцева П.О. (2006) частота BRAF среди пациентов ПРЦЖ составила 65%. Такой разброс в частоте распространенности BRAF V600E у больных с папиллярной карциномой можно объяснить как численной и гистологической неоднородностью исследованных групп, так и чувствительностью методов, использованных для выявления данного генетического повреждения (Guerra A. et al., 2012; Park S.J. et al., 2013). Кроме того, выделение ДНК у нас проводилось из участков замороженной ткани опухоли, а не блоков ткани, залитой в парафин, или аспириатов, полученных при ТАБ, как у других авторов.

При изучении зависимости между наличием или отсутствием у пациента с ПРЦЖ BRAF-мутации и морфологическими и клиническими особенностями течения заболевания получены следующие результаты (таблица 5.7)

Как справедливо отмечают Li C. et al (2013) в своем многоцентровом исследовании, данные о связи агрессивности ПРЦЖ с наличием у пациента BRAF-мутации весьма противоречивы. Это касается как морфологии опухоли, так и клинического течения заболевания. Приводим результаты нашего исследования.

Таблица 5.7

Сравнительные характеристики ПРЦЖ и пациентов с наличием или отсутствием BRAF-мутации

Параметр		Наличие BRAF-мутации	Отсутствие BRAF-мутации	P
Количество случаев		133 (91%)	13 (9%)	
Возраст	Моложе 45 лет	37 (88,1%)	5 (11,9%)	0,209
	Старше 45 лет	96 (92,3%)	8 (7,7%)	
Размер опухоли	<10 мм	42 (91,3%)	4 (8,8%)	0,47
	>10 мм	91 (91%)	9 (9%)	
Метастазирование в лимфоузлы	N0	103 (94,5%)	9 (5,5%)	0,25
	N1	30 (88,2%)	4 (11,8%)	
Инвазивный рост	интратиреоидный	31 (88,6%)	4 (11,4%)	0,27
	экстратиреоидный	102 (92%)	9 (8%)	
Наличие капсулы	инкапсулированный	13 (93%)	1 (7%)	0,4
	не инкапсулированный	120 (90,4%)	12 (9,6%)	
Характер роста опухоли	солитарный	82 (95,3%)	6 (4,7%)	0,13
	мультифокальный	51 (89,5%)	7 (10,5%)	
Наличие тиреоидита	Есть	54 (40,6%)	4 (36%)	0,24
	Нет	79 (59,3%)	9 (67%)	
Гистология	классический	77 (93,9%)	5 (6,1%)	
	высококлеточный	13 (92,9%)	1 (7,1%)	
	В-клеточный	24 (88,9%)	3 (11,1%)	
	фолликулярный	22 (78,6%)	(11,4%)	

### ***Возраст больных***

Нами установлено, что в группе больных старше 45 лет количество пациентов с BRAF-мутациями было несколько выше (92%/88,1%), чем в группе больных моложе этого возраста. Однако полученное различие статистически недостоверно. О возрастании частоты BRAF-мутации с увеличением возраста сообщают и другие авторы (Lupi C. et al., 2007;

Czarniecka A. et al., 2010). Однако Basolo F. (2010), напротив, отмечает, что *BRAF*-мутации чаще встречаются у пациентов молодого возраста.

### ***Размеры опухоли***

Согласно нашим результатам, при сравнении двух групп пациентов с размерами опухоли <10 мм и >10 мм в обеих группах больных *BRAF*-мутации были выявлены у 91% пациентов. Следовательно, наличие *BRAF*-мутации не влияет на размеры выявленной опухоли. Аналогичные данные приводят и другие авторы (Czarniecka A. et al., 2010; Li C. et al., 2013).

### ***Метастазирование в лимфоузлы***

Метастазы в регионарные лимфоузлы были выявлены у 88,2% пациентов, имеющих *BRAF*-мутации и у 94,5% их не имеющих. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что частота метастазирования при наличии *BRAF* не увеличивается. Об этом же свидетельствуют данные и других авторов (Czarniecka A. et al., 2010).

По мнению последнего, целесообразность использования *BRAF*-мутации для прогнозирования метастазирования опухоли в лимфоузлы представляется сомнительной. Хотя, по мнению других исследователей (Lupi C. et al., 2007) метастазирование в регионарные лимфоузлы гораздо чаще отмечается у больных с *BRAF*-мутацией.

### ***Гистологический тип опухоли***

Частота выявления *BRAF*-мутации в нашем исследовании была наиболее высокой и приблизительно равной при классическом и высококлеточном гистологических типах ПРЦЖ: 93,9% и 92,9% соответственно, и наименьшей при фолликулярном типе – 78,6%. Аналогичные данные приводит Jung С.К. (2012), исследовавший *BRAF*-мутации в группе из 1041 пациента с ПРЦЖ, по сообщению которого наиболее часто *BRAF*-мутации выявлялись при классическом типе ПРЦЖ – 85,3%. Однако в некоторых работах отмечается, что данная мутация наиболее часто

выявляется при высококлеточном типе рака (Min H.S. et al., 2013). По данным Barbaro D. (2013) BRAF-мутации были выявлены у 85,7 % больных при классическом варианте, у 89,6 % при высококлеточном и у 57,8 % при фолликулярном варианте ПРЦЖ. Что касается последнего, то более низкую частоту BRAF-мутации при фолликулярном варианте отмечают практически все авторы (Jung C.K. et al., 2012; Min H.S. et al., 2013).

### ***Мультифокальность***

Многоцентривой рост опухоли был отмечен у 89,5% пациентов с BRAF-мутацией, в то время как у 95,3% опухоль была солитарной. Различие статистически недостоверно. Результаты исследования других авторов противоречивы. Если по мнению Lupi C. (2007) мультифокальный опухолевый рост достоверно чаще отмечается у пациентов с BRAF-мутацией, то, по данным других ученых (Czarniecka A. et al., 2010; Min H.S. et al., 2013), подобная ассоциация отсутствует.

### ***Экстратиреоидный рост***

Результаты нашего исследования свидетельствуют о некотором увеличении количества пациентов с экстратиреоидным ростом опухоли в группе пациентов с наличием BRAF-мутации (92%), по сравнению с больными с отсутствием этой мутации (88,6%), однако различие статистически недостоверно. Достоверно чаще экстратиреоидный рост отмечен при наличии BRAF-мутации (Lupi C. et al., 2007; Min H.S. et al., 2013), но по сообщению Czarniecka A (2010) такая корреляция отсутствует.

### ***Капсула***

Хотя некоторыми авторами отмечается более частое отсутствие капсулы опухоли у больных с BRAF-мутацией (Lupi C. et al., 2007), результаты нашего исследования свидетельствуют о почти одинаковом

относительном количестве пациентов, у которых при наличии мутации опухоль была инкапсулирована (92%) или капсула отсутствовала (90,4%).

### ***Тиреоидит Хашимото***

При наличии у больного BRAF-мутации аутоиммунный тиреоидит был диагностирован у 40,6% пациентов и отсутствовал у 59,3%. Аналогичные данные о том, что при наличии тиреоидита Хашимото BRAF-мутации встречались реже, чем при его отсутствии, приводятся и в других работах (Sargent R. et al., 2006; Min H.S. et al., 2013).

### **Заключение**

При сравнении результатов научных работ, опубликованных несколько лет назад с результатами последних исследований, касающихся значения определения BRAF-мутации при ПРЦЖ с целью прогнозирования дальнейшего развития заболевания у данного пациента, следует отметить, что на смену первоначальной эйфории приходит все более сдержанное отношение к значимости этого метода. Результаты нашего исследования показывают отсутствие ассоциации между наличием BRAF-мутации у пациента и такими клиническими признаками, определяющими тяжесть заболевания и дальнейший прогноз его течения, как инвазивность опухоли и ее метастазирование. Поэтому целиком присоединяемся к словам Barbaro D. (2013) о том, что BRAF V600E мутация не является надежным фактором риска для определения агрессивности опухоли, и Li C. (2013) о необходимости дальнейших проспективных исследований, которые позволили бы считать BRAF-мутации надежным фактором для обоснования метода лечения больного с ПРЦЖ.

## ГЛАВА 6

### Отдаленные результаты хирургического лечения при папиллярном раке щитовидной железы.

Папиллярная карцинома щитовидной железы относится к категории малоагрессивных опухолей. Несмотря на огромный накопленный мировой клинический опыт в лечении РЩЖ до сих пор остается спорным вопрос об объеме оперативного вмешательства при ПРЩЖ. Наибольшие разногласия существуют в отношении к возможности выполнения сберегательных операций (гемитиреоидэктомия и субтотальная резекция ЩЖ). Как уже было сказано в главе 1, клиницисты США и большинства европейских стран придерживаются очень агрессивной тактики и рекомендуют тиреоидэктомию как метод выбора при лечении ДРЩЖ (Watkinson J.C., 2004; Cooper D. et al., 2009). Активно используется терапия радиоактивным йодом.

Отличную позицию занимают клиницисты Японии. Японские специалисты рассматривают отдельно две группы ДРЩЖ – папиллярный рак и фолликулярный рак, которые отличаются в стратегическом плане (Takami H. et al., 2010). В Японии чаще выполняются органосохраняющие операции (лобэктомия с резекцией перешейка и субтотальная резекция ЩЖ). При этом широко используется лимфодиссекция, центральная и боковая. Напротив, показания для лечения радиоактивным йодом резко ограничены.

В последние годы наметилось некоторое сближение между этими позициями: так, Американская и Британская тиреологические ассоциации признали допустимость органосохраняющих операций для пациентов из группы «низкого риска» — при размерах опухоли меньше 1,0 см и возможность исключения проведения радиойодтерапии таким больным. В свою очередь Японской ассоциацией принимается, что у

больных с опухолью больше 4,0 см операцией выбора является тиреоидэктомия. В Российской Федерации в настоящее время большинство клиник придерживается «западной» позиции, хотя, в недавнем прошлом во многих учреждениях, в т.ч. онкологического профиля чаще выполнялись менее радикальные оперативные вмешательства. Нам показалось небезынтересным провести сравнительную оценку результатов лечения больных с раком ЩЖ, оперированных с использованием методик, на данный момент воспринимаемых как «щадящие».

Исследование основано на изучении катамнеза 331 больного папиллярным раком щитовидной железы, которые были оперированы в период с 1966 до 2000 года в НИИ онкологии и МСЧ №70 под руководством или при участии д.м.н. Валдиной Е.А. Средний срок наблюдения за больными 18,8 лет, максимальный срок наблюдения – 57 лет. Оставшимся в живых пациентам было выполнено клиническое обследование, лабораторное и инструментальное исследование в клинике эндокринной хирургии ФГБУ «СПМЦ» МЗ РФ. Архивные гистологические препараты операционного материала были пересмотрены и оценены в соответствии с современной классификацией в Лаборатории морфологических исследований Центра.

Следует отметить, что состав больных, лечившихся 30-40 лет назад, заметно отличался от пациентов, которые сегодня поступают в специализированную клинику, прежде всего, стадией заболевания. В те годы практически не было больных с начальными стадиями опухоли, пациенты поступали с выраженными клиническими признаками опухоли ЩЖ, зачастую - с множественными регионарными метастазами (рисунок 6.1).

Удалось проследить судьбу 331 больного (239 женщин и 92 — мужчины). Из них 80,9% были первичными, а 19% - ранее были оперированы в других лечебных учреждениях и поступили по поводу

рецидива заболевания. К моменту госпитализации у 90% первичных больных были регионарные метастазы.

Надо заметить, что у большинства больных был длительный анамнез. От момента появления первых клинических симптомов до госпитализации у ряда пациентов прошло от 10 до 20 лет.



Рисунок 6.1. Пациентка И., 90 лет.

Из 331 больного, судьбу которых удалось проследить, безрецидивное течение отмечено у 210 (63,4%) пациентов, рецидив заболевания выявлен у 121 пациента (36,6%). У 86 (26%) больных рецидив не повлиял на продолжительность жизни. У 35 (10,6%) пациентов летальный исход был связан с прогрессированием заболевания. Эти данные свидетельствуют об относительно благоприятном течении заболевания, несмотря на то, что у

большинства больных оперативное вмешательство выполнялось на поздних его стадиях.

Выживаемость пациентов в течение 30 лет после оперативного вмешательства по поводу ПРЦЖ, умерших от прогрессирования заболевания, представлена на рис. 6.2 и в таблице 6.1.

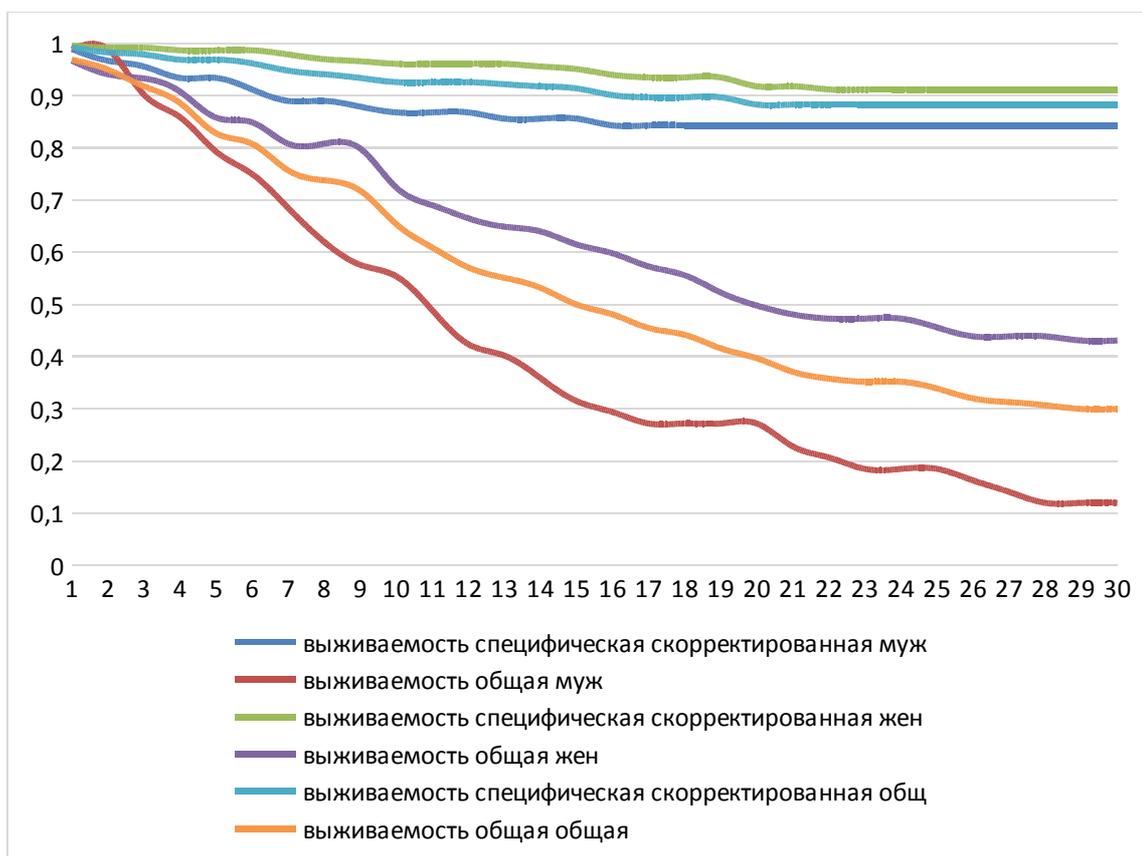


Рисунок 6.2. Характер скорректированной 5-, 10- и 15-летней выживаемости пациентов

Характер кривых показывает, что количество выживших больных постепенно и относительно равномерно уменьшается по мере увеличения срока, прошедшего после оперативного вмешательства. Так, через пять лет живы были 96,9%; через 10 — 92,6%, через 15 лет отмечено снижение количества выживших на 1,2% — выжило 91,4% пациента. При этом отмечены статистически достоверные различия в этих показателях у мужчин, и у женщин – у первых они существенно хуже.

Таблица 6.1

## Скорректированная выживаемость пациентов в зависимости от пола

год наблюдения	Выживаемость					
	специфическая скорректированная муж	общая муж	специфическая скорректированная жен	общая жен	специфическая скорректированная общ	общая
1	98,9%	98,9%	99,6%	96,7%	99,3%	96,9%
2	96,7%	98,9%	99,2%	94,1%	98,3%	95,0%
3	95,6%	90,2%	99,2%	93,3%	97,9%	91,8%
4	93,4%	85,9%	98,7%	90,8%	96,9%	88,6%
5	93,4%	79,3%	98,7%	85,8%	96,9%	82,8%
6	91,2%	75,0%	98,7%	84,9%	96,2%	80,8%
7	89,0%	68,5%	97,9%	80,8%	94,8%	75,7%
8	89,0%	62,0%	97,0%	80,8%	94,1%	73,8%
9	87,9%	57,6%	96,6%	79,9%	93,4%	71,8%
10	86,8%	55,4%	96,1%	72,4%	92,6%	65,4%
11	86,8%	48,9%	96,1%	69,0%	92,6%	60,9%
12	86,8%	42,4%	96,1%	66,5%	92,6%	57,1%
13	85,6%	40,2%	96,1%	64,9%	92,2%	55,1%
14	85,6%	35,9%	95,6%	64,0%	91,8%	53,2%
15	85,6%	31,5%	95,1%	61,5%	91,4%	50,0%
16	84,3%	29,4%	94,0%	59,8%	90,1%	48,1%
17	84,3%	27,2%	93,5%	57,3%	89,7%	45,5%
18	84,3%	27,2%	93,5%	55,6%	89,7%	44,2%
19	84,3%	27,2%	93,5%	52,3%	89,7%	41,6%
20	84,3%	27,2%	91,8%	49,8%	88,3%	39,7%
21	84,3%	22,8%	91,8%	48,1%	88,3%	37,1%
22	84,3%	20,7%	91,2%	47,3%	88,3%	35,8%
23	84,3%	18,5%	91,2%	47,3%	88,3%	35,2%
24	84,3%	18,5%	91,2%	47,3%	88,3%	35,2%
25	84,3%	18,5%	91,2%	45,6%	88,3%	33,9%
26	84,3%	16,3%	91,2%	43,9%	88,3%	32,0%
27	84,3%	14,1%	91,2%	43,9%	88,3%	31,3%
28	84,3%	12,0%	91,2%	43,9%	88,3%	30,7%
29	84,3%	12,0%	91,2%	43,1%	88,3%	30,0%
30	84,3%	12,0%	91,2%	43,1%	88,3%	30,0%

Так, через 5 лет количество выживших женщин составило 98,7%, мужчин — 93,4% ( $p=0,04$ ); через 10 лет — 96,1% женщин и 86,8% мужчин ( $p=0,01$ ), соответственно, и через 15 лет скорректированная выживаемость

женщин составила 95,1%, а мужчин лишь – 85,6% (p=0,02). В целом же результаты подтверждают относительно благоприятное течение заболевания по сравнению с наиболее часто встречающимися карциномами (легкого, кишечника, молочной железы, матки и др.), а низкая выживаемость пациентов обусловлена в первую очередь запущенностью заболевания при первичном обращении, а также отсутствием таких методов диагностики, как сонография и тонкоигольная аспирационная биопсия, которые позволяют выявлять заболевание на ранних стадиях.

Зависимость течения заболевания после проведения оперативного вмешательства от некоторых клинических показателей, выявленных на момент оперативного вмешательства, представлена в таблице 6.2.

Таблица 6.2

Зависимость течения ПРЦЖ от клинических показателей

	Нет рецидива	Рецидив	Умерли от прогрессирования заболевания
Количество пациентов	210	86	35
Размер опухоли	35,5 мм	43,8 мм	53,8 мм
Метастазы в лимфоузлы	109/210 (51,9%)	34/86 (39,5%)	21/35 (60%)
Отдаленные метастазы	5/210 (2,3%)	4/86 (4,6%)	14/35 (40%)
Возраст в момент оперативного вмешательства	44,6	41,9	47,8
Пол м/ж	52/158	25/61	15/20

Наиболее значимым для послеоперационного течения ПРЦЖ и его исхода оказался размер опухоли. Средний размер опухоли у больных с безрецидивным течением был 35,5 мм, в то время как у больных с рецидивом заболевания – 43,8мм; у больных, погибших от прогрессирования заболевания — 53,8 мм. Выявленная закономерность убедительно подтверждает, что основным фактором, позволяющим

обеспечить успешное лечение ПРЦЖ, является раннее выявление первичной опухоли, и, обосновывает необходимость использования УЗИ для выявления узлов в щитовидной железе и обязательное проведение ТАБ при размере их 1 см и более, а при подозрительных сонографических признаках – и меньше.

В качестве неблагоприятного признака для прогноза установлено наличие отдаленных метастазов на момент оперативного вмешательства. Если в группе больных с отсутствием рецидива заболевания они были выявлены лишь у пяти из 210 больных (2,4%), то в группе пациентов, умерших от прогрессирования заболевания, они были диагностированы у 14 из 35 случаев (40,0%). Это согласуется с данными некоторых авторов о том, что гематогенные метастазы ухудшают прогноз и являются основной причиной смерти пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы (Schlumberger M. et al., 1996; Lin J.D. et al., 1999; Durante C. et al., 2006).

Менее очевидно значение регионарных метастазов для прогноза в отношении рецидивирования ПРЦЖ. Регионарные метастазы были диагностированы у 109 из 210 (51,9%) среди больных с безрецидивным течением, и у 65 из 121 (53,7%) при наличии у них рецидива заболевания. Полученные данные не позволяют считать наличие метастазов в регионарных лимфоузлах фактором, ухудшающим прогноз.

Возраст больных в момент выполнения оперативного вмешательства в группе с отсутствием рецидива опухоли составлял 44,6 года, а при его наличии — 41,9 года. Средний возраст больных, умерших от прогрессирования заболевания, был в момент оперативного вмешательства 47,8 лет, что может являться отражением более тяжелого течения заболевания в пожилом возрасте. Анализ рецидивов папиллярной карциномы щитовидной железы позволил отметить некоторые особенности. Во-первых, в большинстве случаев речь идет о регионарных

рецидивах (рост опухоли в регионарных лимфоузлах), что более правильно расценивать не в качестве рецидивов, а как позднее выявление регионарных метастазов, не диагностированных при первой операции. Во-вторых, местные рецидивы (первичной опухоли) при папиллярном раке очень редки, обычно это продолженный рост не полностью удаленной первичной опухоли или прогрессирование карциномы при мультифокальном типе поражения в условиях геми- или субтотальной тиреоидэктомии. В-третьих, при выявлении рецидива опухоли через очень длительный период времени (20-40 лет) опухоль, как правило, сохраняла высокую степень дифференцировки. И наконец, обращает на себя внимание редкость гематогенных метастазов.

Течение заболевания в зависимости от морфологических характеристик опухоли представлено в таблице 6.3.

Мультифокальный рост опухоли отмечен у 50 из 62 (72,5%) пациентов с отсутствием рецидива заболевания, и у 11 из 19 (57,9%) – с рецидивом. У пациентов, умерших от прогрессирования заболевания, мультифокальность наблюдалась в 40% случаев, что не позволяет рассматривать этот признак как неблагоприятный.

Выраженная лимфоидная инфильтрация была выявлена у 24,7% (21 из 85) выживших больных и лишь у 12,5% (2 из 16) умерших от прогрессирования папиллярной карциномы щитовидной железы. Таким образом, феномен может быть оценен прогностически благоприятным. Такой морфологический признак как наличие множественных псаммомных телец в равной степени характерен для всех трех групп больных, что демонстрирует отсутствие прогностического значения, а скорее свидетельствует в пользу длительности заболевания (Das D.K., 2009). Преобладание солидного компонента в опухоли чаще встречается в случаях с неблагоприятным клиническим течением – у 4 из 16 (25,0%) умерших пациентов.

Таблица 6.3

Зависимость клинического течения и некоторых морфологических характеристик опухоли

Морфологический признак	Без рецидива	Рецидив	Летальный исход от прогрессирования заболевания
Мультифокальность (67 из 103)	50 из 69 (72,5%)	11 из 19 (57,9%)	6 из 15 (40%)
Многочисленные псаммомные тельца (48 из 101)	33 из 67 (49,2%)	9 из 18 (50%)	6 из 16 (37,5%)
Выраженная лимфоидная инфильтрация (23 из 101)	15 из 67 (22,4%)	6 из 18 (33,3%)	2 из 16 (12,5%)
Преобладание солидного компонента (7 из 100)	2 из 66 (3%)	1 из 18 (5,5%)	4 из 16 (25%)

Судьба пациентов в зависимости от характера выполненного оперативного вмешательства представлена в таблице 6.4.

Таблица 6.4

Результаты хирургического лечения в зависимости от объема оперативного вмешательства

Оперативное вмешательство	Без рецидива	Рецидив	Летальный исход от прогрессирования заболевания	Всего
Резекция щитовидной железы	90 (61,6%)	42 (28,8%)	14 (9,6%)	146
Резекция щитовидной железы + лимфодиссекция	79 (67,5%)	27 (23,0%)	11 (9,5%)	117
Тиреоидэктомия	11 (45,8%)	10 (41,7%)	3 (12,5%)	24
Тиреоидэктомия + лимфодиссекция	30 (68,2%)	7 (15,9%)	7 (15,9%)	44
Всего	210	86	35	331

При частичном удалении щитовидной железы из 263 пациентов безрецидивное течение отмечено у 169 человек (64,2%), рецидив - у 94 (35,8%); из них 25 (9,5%) пациентов умерли от прогрессирования опухоли. После полного удаления железы у 68 пациентов рецидив заболевания был диагностирован у 27 (39,7%). При этом летальный исход в первой группе составил 25 из 263 (9,5%) человек, а во второй — 10 из 68 (14,7%). Что касается анализа влияния лимфодиссекции на результаты лечения, то оно практически отсутствовало в группе пациентов с органосохраняющими операциями. Вместе с тем, в группе с полным удалением щитовидной железы лимфодиссекция достоверно снижала вероятность рецидива ( $p=0,036$ ). Следует отметить, что чаще всего выполнялась боковая лимфодиссекция шеи без выполнения центральной лимфодиссекции. Последняя выполнялась только при установленном поражении лимфоузлов в этой зоне. Подобная тактика не сопровождалась в отдаленном периоде рецидивами в центральном компартменте шеи, что следует считать еще одним аргументом против профилактической лимфодиссекции.

Таким образом, сравнительный анализ влияния характера оперативного вмешательства и его объема на дальнейшее течение заболевания показал, что отдаленные результаты хирургического лечения практически не зависят ни от характера оперативного вмешательства (полное или частичное удаление органа), ни от его объема (выполнение или невыполнение лимфодиссекции). Представляется необходимым задуматься, так ли неправа Японская ассоциация, рекомендующая при папиллярной карциноме щитовидной железы органосохраняющие операции, и так ли обязательна и оправданна профилактическая лимфодиссекция у этой категории пациентов.

Одной из особенностей нашего исследования является отсутствие радиойодтерапии в протоколе лечения выбранных пациентов, обусловленное малой доступностью терапии радиоактивным йодом в

нашей стране в 60-80 годах XX века. При этом показатели смертности и количества рецидивов в группе выбранных пациентов существенно не отличается от тех данных, которые относятся к современному периоду и публикуются в качестве некоторых аналитических исследований (Davies L. et al., 2006; Colonna M. et al., 2010; Reynolds R.M. et al., 2005).

Нам не встретились исследования, касающиеся причин смерти больных, оперированных в свое время по поводу ПРЦЖ и умерших от причин, не связанных с прогрессированием этого заболевания. Причины смерти в этой когорте пациентов представлены в таблице 6.5.

Таблица 6.5

Структура причин смерти у пациентов, оперированных по поводу папиллярного рака ЦЖ

Причина смерти	Количество пациентов
Сердечно-сосудистые заболевания	20
Острое нарушение мозгового кровообращения	15
Злокачественное новообразование другой локализации	8
Несчастный случай	6
Острый панкреатит	1
Острая пневмония	1
Острая почечная недостаточность	1
Кровотечение желудочно-кишечное	1
Не известно	66
Всего	119

Из 119 больных умерших в отдаленные сроки после операции, у 53 (44,5%) смерть была не связана с перенесенной операцией. Как видно из табл.6.5 , наиболее частыми причинами смерти были сердечно-сосудистые заболевания и другие злокачественные опухоли. В группе больных, оперированных в возрасте до 40 лет, в 46% наблюдений смерть не была связана с перенесенной операцией. Из 29 пациентов этой группы у 6 (20%) причиной смерти был острый инфаркт миокарда. Нельзя исключить, что

супрессивная гормонотерапия сыграла определенную роль в развитии коронарной недостаточности. Примечательно, что двое оперированных в возрасте до 40 лет умерли от опухоли другой локализации через 33 года и 37 лет после операции по поводу РЦЖ.

Таким образом, первое место среди причин смерти у пациентов с папиллярным раком занимают сердечно-сосудистые заболевания, второе – онкологические заболевания.

В разделе SQ20 японских клинических рекомендаций утверждается допустимость наблюдения за пациентами с карциномами 1,0 см и меньше (группа «низкого риска»), при этом оперативные вмешательства в этих случаях признаются необходимыми при: а) наличии метастазов в лимфоузлах, выявляемых пальпацией или при ультрасонографии, б) выявленных отдаленных метастазах, в) распространении опухоли за пределы щитовидной железы. Если эти признаки отсутствуют, то считается возможным после получения информированного согласия больного оставить его под динамическим наблюдением. В Японии при скрининговом обследовании населения установлено, что количество случайно выявленных карцином в 1000 раз превышает количество опухолей с клиническими признаками заболевания (Takebe K. et al., 1994). Таким образом, для подавляющего числа этих людей папиллярная микрокарцинома расценивается как малоопасная опухоль с позиций неблагоприятного клинического прогноза. Из нескольких центров Японии сообщено о благоприятных результатах, полученных при динамическом наблюдении за этой когортой пациентов (Ito Y. et al., 2010; Sugitani I. et al., 2010).

В некоторых американских исследованиях (Davies L. et al., 2006) показано, что, несмотря на то, что с 1973 по 2002 г. количество пациентов с папиллярным раком ЩЖ в США возросло в 2,4 раза, смертность осталась

на том же уровне, а столь резкое увеличение произошло за счет выявления опухолей малых размеров и с низкой степенью риска.

Эти сообщения, наряду с впечатлением от посещения ряда клиник эндокринной хирургии в Японии, определили наш интерес к данной проблеме. В настоящее время в нашей клинике формируется группа пациентов с выявленными папиллярными микрокарциномами ЩЖ, отягощенных тяжелыми сопутствующими заболеваниями с целью динамического наблюдения без проведения оперативного лечения.

### **Заключение.**

Оценивая эту группу больных можно сделать следующее заключение. Подавляющее число ПРЦЖ отличается медленным ростом и благоприятным прогнозом. Рецидивы, как правило, носят регионарный характер и заметно не влияют на прогноз. Благоприятные отдаленные результаты свидетельствуют о допустимости сберегательных операций по поводу ПРЦЖ. Решающим прогностическим фактором при ПРЦЖ являются размеры первичной опухоли, поэтому основой успешного лечения является ранняя диагностика опухоли.

При повторных операциях, выполненных через 10-20 лет, опухоли сохраняли высокую степень дифференцировки.

Больные, оперированные по поводу ПРЦЖ, нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении, так как нет срока, гарантирующего от возможного рецидива.

## **ГЛАВА 7**

### **Результаты комбинированного лечения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы**

Диагностике и лечению ПРЦЖ в последние годы были посвящены рекомендации различных тиреоидологических ассоциаций (Watkinson J.C., 2004; Cooper D. et al., 2009). Тактика, предлагаемая всеми этими ассоциациями, идентична: лечение папиллярной карциномы заключается в тиреоидэктомии, по показаниям центральной и/или боковой лимфодиссекции с последующим использованием радиоiodтерапии и супрессивной терапии тиреоидными гормонами. Этой же тактики на протяжении последних лет придерживалась и наша клиника. Хотя существует и альтернативная тактика японской ассоциации, допускающей выполнение органосохраняющих операций (Takami H. et al., 2010). В данной главе нами представлены ближайшие результаты комбинированного лечения больных с ПРЦЖ и анализ осложнений, возникших при проведении оперативных вмешательств и радиоiodтерапии у этой категории пациентов.

#### **Хирургический этап комбинированного лечения**

Глава основана на анализе результатов лечения 1156 больных папиллярным раком щитовидной железы, которые были оперированы в период с 2007 по 2012 годы в отделении эндокринной хирургии ФГБУ «СПМЦ» МЗ РФ, диагноз был подтвержден результатами гистологического исследования. Подавляющему большинству больных 1127/1156 (97,5%) была произведена тиреоидэктомия, которая у 234 пациентов была дополнена лимфодиссекцией. В послеоперационном периоде всем пациентам определяли уровень кальция и паратгормона в крови, и врачом-отоларингологом при помощи эндоскопической ларингоскопии

диагностировалась подвижность голосовых связок. Средний срок наблюдения за больными после оперативного вмешательства составил 4,3 года, максимальный срок наблюдения – 7 лет. Исследуемая группа состояла из 1027 женщин и 129 мужчин. Средний возраст женщин –  $48,37 \pm 14,00$  лет, средний возраст мужчин –  $45,49 \pm 14,49$  лет. В послеоперационном периоде 169 пациентам была проведена терапия йодом-131. Клиническое стадирование опухолей производилось согласно международной классификации pTNM (UICC/AJCC, 7 ред., 2009 г.). Распределение больных по стадиям pTNM представлено в таблице 7.1.

Таблица 7.1

Распределение пациентов по стадиям согласно классификации TNM

Стадия N и M	Стадия первичной опухоли (pT)						Итого	M <sub>1</sub>
	pT <sub>1a</sub>	pT <sub>1b</sub>	pT <sub>2</sub>	pT <sub>3</sub>	pT <sub>4a</sub>	pT <sub>4b</sub>		
N <sub>0</sub>	245	173	65	479	6	0	968	8
N <sub>1a</sub>	11	3	3	76	1	0	94	0
N <sub>1b</sub>	6	6	4	73	3	2	94	11
Итого	262	182	72	628	10	2	1156	19
M <sub>1</sub>	1	5	0	10	2	1	19	

Характер произведенного оперативного вмешательства различным категориям больных представлен в таблице 7.2.

## Объем оперативного вмешательства у больных ПРЦЖ N -1156

Клинико-морфологический признак	Тип операции			
	гемитиреоидэктомия	тиреоидэктомия	Тиреоидэктомия +центр лимфодиссекция	Тиреоидэктомия+центр и боков лимфодиссекция
Количество пациентов	29	893	137	97
Размер опухоли, см	0,81±0,84	1,47±0,94	1,87±1,17	1,86±1,26
Возраст, лет	50±12	48±14	44±14	43±16
Инвазия капсулы железы	4 (13,8%)	447 (50,1%)	90 (65,7%)	80 (82,5%)
Наличие капсулы у опухоли	8 (27,6%)	191 (21,4%)	11 (8%)	1(1%)

Органосохраняющее оперативное вмешательство – гемитиреоидэктомия была выполнена у 29/1156 (2,5%) пациентов, в основном, на первых этапах исследования. В группу вошли больные со средним размером опухоли меньше 1 см и отсутствием выявленных метастазов в регионарные лимфоузлы. Опухоль была в капсуле у 27,6% из них. Эти пациенты были старше, чем больные в других группах, их средний возраст был 50 лет.

Тиреоидэктомия без лимфодиссекции была произведена подавляющему большинству 893/1156 (77,3%) больных с ПРЦЖ. Средние размеры опухоли в этой группе больных были около 1,5 см, инвазия капсулы щитовидной железы имела место у половины пациентов, метастазы в лимфатические узлы по результатам дооперационного и интраоперационного обследования не определялись.

Тиреоидэктомия была дополнена лимфодиссекцией у 234/1156 (20,2%) больных, у которых в процессе до- или интраоперационного обследования было выявлено метастатическое поражение регионарных

лимфоузлов. 137 пациентам была произведена центральная лимфодиссекция и 97 больным – центральная и боковая лимфодиссекция. Средний размер опухоли в этой группе был около 2 см, а инвазия капсулы выявлена у 73% пациентов.

Характер оперативного вмешательства в зависимости от гистологического типа опухоли представлен в таблице 7.3.

Органосохраняющая операция – гемитиреоидэктомия производилась только у пациентов с относительно благоприятно текущими формами ПРЦЖ – типичной, фолликулярной и склерозирующей. Пациентам с более агрессивными формами – высококлеточной и столбчатоклеточной выполняли тиреоидэктомию.

Таблица 7.3

Объем операции и гистологический тип опухоли

Гистологические варианты ПРЖЩ	Тип операции				Всего
	гемитиреоидэктомия	тиреоидэктомия	ТТ+центр лимфодиссекция	ТТ+центр и боков лимфодиссекция	
Типичный	17 (58,5%)	501 (56,2%)	92 (67,1%)	59 (60,8%)	669
Фолликулярный	9 (31%)	293(32,8%)	28 (20,5%)	26 (26,8%)	356
Tall-cell	0	63 (7,1%)	15 (11%)	7 (7,2%)	85
Warthin-like	0	13 (1,5%)	1 (0,7%)	1 (1%)	15 (0)
Солидный	1 (3,5%)	4 (0,4%)	0	0 (0)	5 (0)
Склерозирующей	1 (3,5%)	4 (0,4%)	0	2 (2%)	7 (0)
Столбчатоклеточный	0	4 (0,4%)	0	1(1%)	5()
Прочие	1 (3,5%)	11 (1,2%)	1 (0,7%)	1 (1%)	14 ( )
Итого	29 (100%)	893 (100%)	137(100%)	97 (100%)	1156 (100%)

Летальных исходов при выполнении оперативных вмешательств больным с ПРЦЖ не отмечено. Частота и характер послеоперационных

осложнений при различных видах оперативных вмешательств представлены в таблице 7.4.

Таблица 7.4

Послеоперационные осложнения

Осложнения	Объем операции				Всего
	гемитиреоидэктомия	тиреоидэктомия	ТТ+центр лимфодиссекция	ТТ+центр и боков лимфодиссекция	
Транзиторный гипопаратиреоз	0	65(7,3%)	14 (10,2%)	11 (11,3%)	90 (7,8%)
Постоянный гипопаратиреоз	0	3(0,3%)	0	2 (2%)	5 (0,4%)
Двусторонний транзиторный парез	0	3 (0,3%)	1 (0,7%)	1 (1%)	5 (0,4%)
Односторонний транзиторный парез	1 (3,4%)	33 (3,7%)	14 (10,2%)	11 (11,3%)	59 (5,1%)
Односторонний постоянный парез	0	10 (1,1%)	0	2 (2%)	12 (1%)
Кровотечение	0	3 (0,3%)	0	0	3 (0,3%)
Транзиторный синдром Горнера	0	0	0	2 (2%)	2 (0,2%)
Лимфоррея	0	0	0	2 (2%)	2 (0,2%)

При выполнении гемитиреоидэктомии отмечено единственное осложнение 1/29 (3,4%) односторонний транзиторный парез нижнегортанного нерва. После выполнения тиреоидэктомии наиболее частым осложнением являлось нарушение функции околощитовидных желез: гипопаратиреоз был отмечен у 95/1156 (8,2%) оперированных пациентов. У 90 из них он был транзиторным и у 5 (0,4%) постоянным. Подобные данные приводят и другие исследователи (Bergenfels A.,2008; Toniato A., 2008; Rosato L., 2004; Steinmuller T,1999). Австрийские авторы приводят данные о 35,2 % случаев послеоперационного гипопаратиреоза (Bures C., 2014).

Другое специфическое осложнение после операций на щитовидной железе – парез возвратного нерва – был отмечен у 76/1156 (6,6%) больных, из них у 5 он был двусторонним. У 59 больных он носил транзиторный характер и у 12 (1%) был постоянным. В большинстве работ, посвященных послеоперационным осложнениям, приводятся данные о парезах возвратного нерва в 1-8,6% случаев (Steinmuller T,1999; Bergenfelz A.,2008;Toniato A., 2008; Bures C., 2014).

Отмечено возрастание количества осложнений по мере увеличения объема оперативного вмешательства: для гипопаратиреоза с 7,6% после тиреоидэктомии без лимфодиссекции до 13,3% после тиреоидэктомии, сопровождавшейся центральной и боковой лимфодиссекцией, и для транзиторного пареза возвратного нерва с 5,1% до 6,5%.

Кровотечение, потребовавшее для его остановки проведения повторного оперативного вмешательства, было отмечено у 3/1156 (0,3%) пациентов. По данным литературы такое осложнение встречается в 1,1-1,9% случаев (Rosato L., 2004; Thomusch O., 2001; Bures C., 2014).

Кроме того, имели место такие достаточно редко описываемые осложнения, как лимфоррея у двух больных и появление синдрома Горнера также у двух пациентов. Синдром Горнера встречается по данным немецких авторов в 2,1% случаев (Thomusch O., 2001). Эти осложнения возникли у больных, которым выполняли тиреоидэктомию с центральной и боковой лимфодиссекцией.

Летальных исходов при выполнении оперативных вмешательств у больных ПРЦЖ не отмечено. Из оперированных 1156 пациентов рецидив заболевания возник у 29 больных, что составляет 2,5% от общего числа оперированных. Анализ этой группы больных представлен в таблице 7.5.

Сравнительно низкое количество рецидивов, скорее всего, обусловлено тем, что большинство больных было оперировано на ранних

стадиях развития заболевания, что подтверждается и небольшими (меньше 2 см) размерами опухоли.

Таблица 7.5

Сроки наблюдения и рецидивы

Срок наступления рецидива	Женщины		Мужчины	
	количество	%	количество	%
1 год	18	1,7%	6	4,6%
2 год	2	0,2%	0	0
3 год	3	0,3%	0	0
4 год	0	0	0	0
5 год	0	0	0	0
Итого	23	2,2%	6	4,6%

Относительное количество рецидивов у мужчин вдвое больше, чем у женщин 4,6%/2,2%. Это связано с тем известным фактом, что опухоль на шее у мужчины выявляется, как правило, позже, чем у женщины. Распределение пациентов с регионарными рецидивами в зависимости от объема первичной операции представлено в таблице 7.6.

Таблица 7.6

Объем операции и регионарные рецидивы

Объем операции	Количество пациентов с регионарными рецидивами	Всего пациентов
Гемитиреоидэктомия	0	29
Тиреоидэктомия	3 (0,3%)	893
Тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией	7 (5,1%)	137
Тиреоидэктомия с центральной и боковой лимфодиссекцией	19 (19,6%)	97
Итого	29 (2,5%)	1156

Из 29 рецидивов заболевания – 24 (82,7%) были выявлены в течение первого года после оперативного вмешательства, что подтверждает

необходимость особенно тщательного наблюдения за больными именно в течение этого периода, и что было связано с неадекватно выбранным объемом первичного оперативного вмешательства. Подавляющее большинство рецидивов было у пациентов с исходно широкораспространенным опухолевым процессом.

Надо заметить, что в группе больных, оперированных в 1966 – 2000гг, максимальное число рецидивов наблюдалось также в течение первого года после операции. Эти сведения убедительно показывают, что частой причиной рецидива является нерадикальность первого оперативного вмешательства. Так как все рецидивы носят регионарный характер, речь идет о нерадикальном объеме лимфодиссекции. Чаще всего это связано с наличием микрометастазов в других группах лимфоузлов, невыявляемых на момент первичной операции.

### **Результаты применения видеоассистированной тиреоидэктомии**

В исследование были включены 92 пациента с папиллярной карциномой ЩЖ при размере опухолевого узла по данным УЗИ не более 2 см и отсутствии сонографических признаков регионарного метастазирования опухоли, а также отсутствии по данным компьютерной томографии легких и брюшной полости данных за наличие отдаленных метастазов.

После включения в исследование, пациенты были рандомизированы в две группы по 46 пациентов в каждой: для проведения видеоассистированного вмешательства (МИВАТ) и для проведения традиционного вмешательства, при этом оперативное вмешательство в обеих группах производилось в объеме тиреоидэктомии.

Возраст и пол пациентов приведены в таблицах 7.7 и 7.8. Размер узлов ЩЖ в обеих группах приведен в таблице 7.9.

Таблица 7.7

## Распределение пациентов по возрасту

Возраст	МИВАТ	Традиционная операция
моложе 25 лет	2 (4,4%)	3 (6%)
26-40 лет	15 (32,6%)	11 (24%)
41-55 лет	12 (26,1%)	17 (37%)
56-65 лет	11 (23,9%)	11 (24%)
старше 65 лет	6 (13%)	4 (9%)
средний возраст	47,6 ± 14,8	48,03 ± 14,28
Всего	46	46

Таблица 7.8

## Распределение пациентов по полу

Пол	МИВАТ	Традиционная операция
Мужчины	2 (4,4%)	6 (13%)
Женщины	44 (95,6%)	40 (87%)
Всего	46 (100%)	46 (100%)

Таблица 7.9

## Средний размер узлов в клинических группах

	МИВАТ, мм	Традиционная операция, мм
Средний размер узлов ЩЖ	10,5±4,1	13,4±5,3

Из данных, приведенных в таблицах, видно, что в исследовании преобладали женщины, причем средний возраст пациентов и размер узлов в группах достоверно не отличались.

Пациентам с подтвержденным после операции диагнозом папиллярного рака ЩЖ, при наличии показаний назначалась терапия радиоактивным йодом с использованием 100 мКи  $I^{131}$ .

Подготовка к терапии радиоактивным йодом была стандартной, с использованием отмены тироксина и безйодовой диеты. За 2 дня до применения радиоактивного йода проводили анализ крови на ТТГ,

тиреоглобулин, АТ к ТГ. Через 3 дня после терапии проводилось сканирование всего тела. Через 6 месяцев – определение уровня тиреоидного статуса, тиреоглобулина крови, АТ к ТГ (сначала на фоне продолжающейся супрессивной терапии тироксином, затем – на фоне 3-х недельной отмены приема тироксина).

Уровень ионизированного кальция и паратгормона крови проверяли через 24 и 48 часов после операции. При возникновении симптомов гипокальциемии назначали соответствующую терапию (препараты кальция, дигидротахистерол, альфакальцидол) и контролировали уровень ионизированного кальция и ПТГ ежемесячно.

В качестве параметров сравнения использовали частоту осложнений, степень накопления  $I^{131}$  в области шеи по данным сцинтиграфии всего тела, уровень тиреоглобулина и титр АТ к ТГ перед проведением радиойодтерапии, а также через 6 месяцев после радиойодтерапии. Пациентов с повышенным титром АТ к ТГ из исследования исключали.

Косметический результат операции и уровень послеоперационной боли был подробно изучен в ранее вышедших работах из нашей клиники (Макарьин В.А., 2012; Слепцов И.В., 2012) и в этом исследовании не изучался.

При анализе частоты послеоперационных осложнений установлено, что уровень транзиторного гипопаратиреоза ниже в группе с видеоассистированными операциями, а уровень транзиторного пареза возвратного нерва не отличался в группах сравнения (таблица 7.10).

Также обращает на себя внимание меньшее среднее время выполнения видеоассистированной операции по сравнению с традиционной.

Таблица 7.10

Сравнительные результаты использования МИВАТ и традиционной тиреоидэктомии у пациентов с ПРЦЖ

Параметры сравнения	МИВАТ	Традиционная ТЭ
Средняя длительность операции, мин	62±16	84±21
Средний размер послеоперационного рубца, мм	21 ± 7	43 ± 10
Парез возвратного нерва транзиторный	2 (4,3%)	2 (4,3%)
Парез возвратного нерва постоянный	0 (0%)	0 (0%)
Гипопаратиреоз транзиторный	6 (13%)	10 (21,7%)
Гипопаратиреоз постоянный	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 7.11

Сравнительные результаты использования МИВАТ и традиционной тиреоидэктомии у пациентов с ПРЦЖ

Параметры сравнения	МИВАТ	Традиционная ТЭ
Накопление I <sup>131</sup> в зоне шеи отсутствует	2 (4,3%)	2 (4,3%)
Накопление I <sup>131</sup> в зоне шеи выраженное	4 (9,0%)	6 (13,5%)
Уровень ТГ перед РЙТ, нг/мл	2,44±2,03	2,23±2,12
Уровень ТГ (6 мес., отмена Т4), нг/мл	1,07±0,74	1,14±1,04

В таблице 7.11 приведены данные, которые показывают отсутствие достоверных отличий и при анализе параметров, используемых для послеоперационного наблюдения пациентов (сканирование всего тела после терапии радиоактивным йодом, уровень тиреоглобулина).

Полученные данные свидетельствуют о безопасности видеоассистированной тиреоидэктомии при ее использовании в лечении пациентов с объемными образованиями щитовидной железы небольших

размеров, а также о радикальности удаления ткани ЩЖ при использовании МИВАТ.

### **Результаты послеоперационной радиойодтерапии у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы**

Послеоперационная абляция оставшейся тиреоидной ткани при помощи радиойодтерапии после хирургического этапа получает все более широкое распространение.

Задачи этого метода лечения (Cooper D. et al., 2009):

1. Абляция тиреоидного остатка, поскольку, даже после адекватно выполненной тиреоидэктомии могут оставаться участки ткани в ложе щитовидной железы.
2. Адьювантная терапия – уменьшение риска рецидива заболевания.
3. Терапевтическое действие радиойода в случае персистирования заболевания.

В значительном количестве работ не подтверждена польза от применения радиойодтерапии у пациентов ПРЩЖ с размером опухоли меньше 2 см, относящихся к группе «низкого риска» (Sugitani I. et al., 1999; Kim S. et al., 2004; Lundgren C.I. et al., 2007; Sawka A.M. et al., 2008). В рекомендации АТА аблятивная радиойодтерапия считается показанной всем пациентам с выявленными отдаленными метастазами, значительным экстра tiroидным распространением опухоли, независимо от размера или с первичной опухолью больше 4см, даже в отсутствие других факторов, увеличивающих риск. Радиойодтерапия рекомендуется отдельным пациентам с размером опухоли 1-4 см с документированными метастазами в лимфоузлы или при других факторах высокого риска, когда комбинация возраста, размера опухоли, вовлечение лимфоузлов и гистологическое строение опухоли предсказывают средний или высокий риск рецидива заболевания.

Радиойодтерапия не рекомендуется пациентам с унифокальным раком размером меньше 1см при отсутствии других факторов, увеличивающих риск рецидива заболевания и пациентам с мультифокальным раком, если все опухоли размером меньше 1см при отсутствии других факторов, увеличивающих риск рецидива заболевания.

Дозы, рекомендуемые для аблятивной радиойодтерапии, находятся в диапазоне 30-100 мКи. По мнению многих исследователей, эффективность абляции и частота рецидивов одинаковы, независимо от применяемой дозы в данном диапазоне (Bal C. et al., 1996; Mazzaferri E.L., 1997; Rosario P.W. et al., 2004).

Хотя радиойодтерапия является достаточно безопасным методом лечения, однако после ее проведения могут отмечаться такие осложнения, как заболевания слюнных желез (Allweiss P. et al., 1984; Grewal R.K. et al., 2009; Van Nostrand D., 2011), закупорка слезного протока (Kloos R.T. et al., 2002) и возникновение вторичных опухолей (Rubino C. et al., 2003; Sandeep T.C. et al., 2006; Subramanian S. et al., 2007; Brown A.P. et al., 2008).

Группе больных в количестве 169 человек после выполнения оперативного вмешательства была проведена радиойодтерапия в радиологических отделениях гг. Гомель и Таллинн. Целью направления пациентов на радиойодтерапию было уничтожение остаточной тиреоидной ткани в зоне оперативного действия и эрадикация регионарных и отдаленных метастазов. В соответствии с рекомендациями АТА (Cooper D. et al., 2009) показаниями к направлению пациентов были: наличие отдаленных или регионарных метастазов, экстратиреоидное распространение опухоли, а также размеры ее более 4 см. Дозы йода-131, необходимые для проведения курса лечения, определяли специалисты – радиологи указанных центров. В таблице 7.12 приведены пол пациентов и дозы РФП.

Таблица 7.12

Пол пациентов и доза I-131. N=169

Доза йода-131	Женщины	Мужчины	Всего
30 – 60 мКи	43 (30,3%)	8 (29,6%)	51 (30,2%)
60 – 100 мКи	91 (64,1%)	16 (59,3%)	107 (63,3%)
Больше 100 мКи	8 (5,6%)	3 (11,1%)	11 (6,5%)
Итого	142	27	169

Большинству пациентов 107/169 (63,3%) радиойодтерапию проводили, используя дозы I-131 в диапазоне 60-100 мКи. Дозы радиойода меньше 60 мКи были использованы при лечении 51/169 (30,2%) пациентов. Пациенты этих групп практически не отличались друг от друга по распространенности опухоли. Дозы больше 100 мКи были назначены 11/169 (6,5%) больным, у пациентов этой группы имелась информация о наличии регионарных или отдаленных метастазов до радиойодтерапии.

Клинические характеристики пациентов, которым проводилась аблятивная радиойодтерапия, дозы радиойода, примененные при их лечении и результаты лечения, прослеженные в сроки от 2 до 5 лет, представлены в таблице 7.13. Средний размер опухоли у пациентов, получавших различные дозы радиойода, был практически одинаков – 1,6 см. Инвазия капсулы железы чаще встречалась у пациентов, которым аблятивную радиойодтерапию проводили, используя дозы от 60 до 100 мКи. Значительные отличия имелись в метастазах в лимфоузлы. Если у пациентов, получавших РЙТ в дозе меньше 60 мКи, метастазы были выявлены у 23,5%, а в группе больных, у которых радиойод использовали в дозе 60-100 мКи, у 29%, то у больных, получавших дозы больше 100 мКи, регионарные метастазы имелись у 81,8%. Отдаленные метастазы в группе больных, получавших радиойод в дозе меньше 60 мКи, были выявлены у 3,9% больных, в группе, получавших РФП в дозе 60-100 мКи – у 7,5%, а у больных, которым проводили лечение I-131 в дозе больше 100мКи – в 18,2%.

Таблица 7.13

Клинические характеристики, дозы I-131 и результаты лечения. N=169

Доза йода - 131	Количество пациентов	Размер опухоли, см	Инвазия капсулы	Пораженные лимфоузлы	Отдаленные метастазы	Тиреоглобулин стимулированный после радиойода, нг/мл	Рецидив
30 – 60 мКи	51	1,61 ±1,01	34 (66,6%)	12 (23,5%)	2 (3,9%)	1,74 ±1,92	1 (2%)
60 –100 мКи	107	1,63 ±0,79	81 (75,7%)	31 (29%)	8 (7,5%)	1,32 ±3,78	2 (1,9%)
Больше 100 мКи	11	1,62 ±0,85	7 (63,6%)	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11,51 ±30,87	6 (54,5%)
Итого	169		122	52	12		9 (5,3%)

Анализ результатов проведенной радиойодтерапии свидетельствует, что статистически достоверной разницы между количеством рецидивов у больных, получавших радиойод в дозе меньше 60 мКи и в дозе от 60 до 100 мКи, нет. Число рецидивов у больных первой группы – 2%, а второй – 1,9%.

В то же время, несмотря на увеличение дозы радиойода более 100 мКи у больных более тяжелой третьей группы, у которых значительно чаще встречались регионарные и отдаленные метастазы, рецидив заболевания был отмечен у 54% пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют, что рекомендации АТА (Cooper D. et al., 2009), указывающие на практически одинаковые результаты при использовании дозы радиойода в диапазоне от 30 мКи до 100 мКи справедливы, а также, что использование дозы более 100 мКи не

дает каких либо существенных результатов для уменьшения количества рецидивов заболевания.

К сожалению, как указывалось во введении, радиойодтерапия не является абсолютно безвредным методом лечения. Осложнения, отмеченные у наших больных, представлены в таблице 7.14.

Таблица 7.14

Осложнения радиойодтерапии. N=169

Доза йода - 131	Количество	Отек слюнных желез	Боль в слюнных железах	Сухость во рту	Изменения вкуса и обоняния
30 – 60 мКи	51	8 (13,3%)	10 (20%)	10 (20%)	4 (6,7%)
60 –100 мКи	107	13(12,2%)	13 (12,2%)	13 (12,2%)	18 (16,8%)
Больше 100 мКи	11	3 (27,2%)	3 (27,2%)	3 (27,2%)	5 (45,4%)
Итого	169	24 (14,2%)	26 (15,4%)	26 (15,4%)	27 (16%)

Характерными осложнениями, отмечаемыми и другими авторами (Allweiss P. et al., 1984; Grewal R.K. et al., 2009; Van Nostrand D., 2011), у наших пациентов были воспалительные изменения слюнных желез, нарушение вкусовых ощущений и обоняния. Такие осложнения были отмечены у 65/169 (38,5%) обследованных пациентов, поэтому современная тенденция ограничения показаний для направления больных на радиойодтерапию представляется обоснованной.

### Заключение

Основным методом хирургического лечения ПРЦЖ является тиреоидэктомия, дополняемая при наличии метастазов в лимфоузлы, центральной и боковой лимфодиссекцией. Гемитиреоидэктомия может производиться только у пациентов с относительно благоприятно текущими формами ПРЦЖ – типичной, фолликулярной и склерозирующей при

небольшом размере опухоли (до 1 см) и отсутствии регионарных и отдаленных метастазов. Выполнение центральной лимфодиссекции шеи ведет к увеличению количества таких послеоперационных осложнений, как гипопаратиреоз и повреждение возвратного нерва. Летальных исходов при выполнении оперативных вмешательств у больных ПРЦЖ в ближайшем послеоперационном периоде не отмечается. Использование видеоассистированной тиреоидэктомии при лечении пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы небольших размеров безопасно, позволяет радикально удалить ткань ЩЖ с опухолью. Местный рецидив заболевания клинически выявляется, в основном, в течение первого года после оперативного вмешательства. Результаты радиойодтерапии одинаковы при использовании дозы радиойода в диапазоне от 30 мКи до 100 мКи. Увеличение дозы I-131 выше 100 мКи не приводит к улучшению результатов лечения. Сиалоадениты и нарушение вкусовых ощущений возникают после проведения радиойодтерапии почти у половины пациентов, что требует наблюдения за этой группой больных после РЙТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что при сонографическом обследовании узлы размером 10 мм и больше среди 1453 взрослых жителей Северо-западного региона, были выявлены у 27% обследованных, что соответствует данным авторов из стран, близких к нам по географическому расположению, в частности Финляндии (Brander et al. 1991).

Результаты сравнительного исследования информативности сонографии и пальпации подтвердили низкую диагностическую ценность последней при узлах небольшого размера. Узлы размером до 10 мм при пальпации были выявлены лишь у каждого десятого пациента, а узлы от 11 до 15 мм – у каждого четвертого по сравнению с данными УЗ исследования этих же больных. Следовательно, использование пальпации щитовидной железы в качестве самостоятельного и единственного метода диагностики нецелесообразно, поскольку это приводит к частому не выявлению узлов малого размера, что, безусловно, негативно сказывается на дальнейшей судьбе пациентов.

Сравнительное изучение результатов ТАБ узлов размером до 20 мм (30171 пункция) и более 20 мм (15 656 пункций) показало, что злокачественные опухоли выявлялись чаще у пациентов первой группы — 2,9%, чем второй – 1,9%. В то время как метастазирование в регионарные лимфатические узлы было отмечено почти в 2 раза чаще у больных с размером узла больше 2 см (34,8%/18,3%), что подтверждает необходимость использования УЗИ при проведении скрининга.

После аварии на Чернобыльской АЭС радиоактивному загрязнению подверглись отдельные территории Ленинградской области, где в 44 населенных пунктах проживают 19,5 тыс. человек. Проведенное через 20 лет после Чернобыльской аварии обследование жителей некоторых

населенных пунктов Волосовского района, в которых зафиксировано выпадение радиоактивных осадков, показало, что количество лиц с узловым зобом, у которых был выявлен папиллярный рак, среди жителей загрязненных территорий выше, чем в группе сравнения 5,2%/2,7%. Это подтверждает влияние ионизирующей радиации на возникновение рака ЩЖ даже при воздействии небольших доз, и доказывает необходимость выполнения ТАБ узлов ЩЖ любого размера лицам этой группы риска. Рак ЩЖ чаще встречается в гипоезогенных узлах (4,4%), но карциномы выявлялись у пациентов и в гиперэзогенных узлах (2,2%), и в изоэзогенных (2,0%). Поэтому пункционная биопсия должна выполняться независимо от УЗ характера эзогенности.

При оценке такого УЗИ признака, как нечеткость контура узла, было установлено, что ПРЩЖ встречался в таких узлах у 5,7% пациентов, т.е. в 2 раза чаще, чем в общей группе. Учитывая это, узлы с нечеткими контурами следует пунктировать независимо от их размеров.

Еще большая степень риска злокачественности узла была установлена при наличии в узлах микрокальцинатов. Частота выявления папиллярного рака в таких узлах составила 18,7%, что в 4 раза больше, чем в общей группе. Следовательно, узлы, содержащие микрокальцинаты, независимо от их размеров должны быть пунктированы.

В узлах с кистозной дегенерацией (больше 50% объема) злокачественные опухоли были выявлены у 1,1% пациентов, что значительно реже, чем в общей группе – 3%. Представляется целесообразным следовать рекомендациям международных тиреоидологических ассоциаций выполнять пункцию солидного компонента в субкапсулярных зонах в непосредственной близости от кисты и проводить цитологическое исследование центрифугата из кистозной жидкости.

Изучение частоты ПРЩЖ в узлах размером меньше 1 см показало, что при наличии подозрительных сонографических признаков – неровный контур узла, гипоехогенность, микрокальцинаты, в 7,1% случаев у пациентов с узлами меньше 10 мм была обнаружена злокачественная опухоль, что в два раза чаще, чем в случаях наличия узлов размером больше 1 см. Это показывает необходимость выполнения пункций узлов меньше 10 мм всем пациентам при наличии соответствующих сонографических признаков.

У 358 больных с автономно функционирующими узлами, которые были прооперированы по поводу тиреотоксикоза, злокачественная опухоль по результатам гистологического исследования операционного материала была диагностирована лишь у 1 пациента (0,28%), что в 10 раз реже, чем у пациентов с нормо- и гипофункционирующими узлами. Поэтому пациентам с установленным по результатам гормонального исследования и сцинтиграфии диагнозом «гиперфункционирующий узел» или «токсическая аденома», не следует выполнять ТАБ.

Таким образом, диагностический алгоритм при узловой трансформации щитовидной железы, встречающейся достаточно часто, особенно среди населения йоддефицитных регионов, на первом этапе должен включать выявление и оценку узлов щитовидной железы. При обследовании пациентов с подозрением на наличие узлов в щитовидной железе ультразвуковое исследование является наиболее эффективным, безопасным и экономически оправданным методом диагностики.

Для дифференциальной диагностики узловых образований «золотым стандартом» остается цитологическое исследование аспирата, полученного путем ТАБ. Показания для выполнения биопсии у той или иной категории пациентов могут варьировать в зависимости от региона проживания и результатов исследований, определяющих особенности строения и функциональной активности узла.

Папиллярная карцинома в нашем исследовании была представлена несколькими морфологическими вариантами. У большинства пациентов – 57,9% встречался т.н. «типичный» вариант карциномы. Следующим по частоте был фолликулярный вариант ПРЦЖ, встретившийся у – 30,8% пациентов. Следующее место по частоте встречаемости занял высококлеточный рак -7,4%. Что касается гендерных различий, то в данном исследовании ни разу не встретились солидный, Warthin-like и столбчатоклеточный варианты ПРЦЖ у мужчин. Кроме того, среди женщин достоверно чаще встречался фолликулярный вариант ПРЦЖ, а у мужчин – типичный вариант. Для высококлеточного ПРЦЖ характерен более агрессивный рост опухоли и более частое метастазирование в лимфоузлы. Одной из особенностей ПРЦЖ является нередко встречающаяся множественность поражения органа, требующая определенных корректив при выполнении оперативного вмешательства. Всего мультифокальность была выявлена нами у 298 из 774 (38,5%) пациентов, среди них 262/687 (38,1%) женщины и 36/87 (41,3%) мужчин. Чаще множественные опухоли локализовались, не в одной, а в обеих долях (у женщин 154 против 108, а у мужчин 22 против 14). При высококлеточном строении опухоли (Tall-cell) мультифокальность встречается чаще, чем в общей группе. 55,9% высококлеточных ПРЦЖ были мультифокальные, а в общей группе всего 38,5% мультифокальных опухолей (298 из 774). Для инкапсулированных опухолей мультифокальность была менее характерна (29,9%), чем для общей группы. С увеличением размеров опухоли возрастало количество пациентов с опухолевой инвазией окружающих тканей и метастазами в регионарные лимфоузлы.

Изучение распространенности BRAF-мутации у 146 пациентов с ПРЦЖ с использованием метода обратной гибридизации продуктов мультиплексной ПЦР с биотинилированными праймерами на нейлоновых стрипах с иммобилизированными высокоспецифичными

олигонуклеотидными зондами позволило выявить мутацию в гене BRAF V600E у 91% больных. При этом у женщин мутация встречалась у 123 из 131 пациенток (93,9%), в то время как у мужчин она была выявлена лишь у 10 из 15 пациентов (66,7%). Результаты нашего исследования показали отсутствие ассоциации между наличием BRAF-мутации у пациента и такими клиническими признаками, определяющими тяжесть заболевания и дальнейший прогноз, как инвазивность опухоли и ее метастазирование.

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения ПРЦЖ в сроки 15-45 лет после выполнения оперативного вмешательства, показал, что заболевание имеет более благоприятное течение, чем другие виды злокачественных опухолей и хирургическое вмешательство позволяет добиться хороших результатов у подавляющего большинства пациентов. Из 331 больного, судьбу которых удалось установить, безрецидивное течение отмечено у 210 (63,4%) пациентов, рецидив заболевания выявлен у 121 пациента. У 86 (26%) больных рецидив не повлиял на длительность жизни, лишь 35 (10,6%) пациентов умерли от прогрессирования заболевания, несмотря на то, что у подавляющего большинства больных оперативное вмешательство выполнялось на поздних его стадиях. Наиболее значимым для послеоперационного течения ПРЦЖ и его исхода являлся размер опухоли в момент выполнения оперативного вмешательства. Средний размер опухоли у больных с безрецидивным течением был 35,5 мм, в то время как у больных с рецидивом заболевания он составлял 43,8 мм, а у больных, погибших от прогрессирования заболевания, был равен 53,8 мм. Это показывает, что основным фактором, позволяющим обеспечить успешное лечение ПРЦЖ, является раннее выявление первичной опухоли,

В то же время характер и объем оперативного вмешательства не имел определяющего значения. Целесообразность применения органосохраняющих или аблятивных операций и необходимость

проведения профилактической лимфодиссекции у различных категорий больных требует дальнейшего изучения и обсуждения.

Комбинированный метод лечения ПРЦЖ, применяемый в клинике и включающий два этапа – хирургическое вмешательство и радиойодтерапию – у части больных дал следующие результаты. Из оперированных 1156 пациентов рецидив заболевания в течение 5 лет наблюдения за больными возник у 29 больных, что составляет 2,5% от общего числа оперированных. Сравнительно небольшое количество рецидивов, скорее всего, обусловлено тем, что большинство больных было оперировано на ранних стадиях развития заболевания, что подтверждается и небольшими (меньше 2 см) размерами опухоли. Хотя не исключено, что рецидивы заболевания будут выявлены на более поздних этапах наблюдения. Из 29 рецидивов заболевания 24 (82,7%) были выявлены в течение первого года после оперативного вмешательства, что подтверждает необходимость особенно тщательного наблюдения за больным именно в течение этого периода.

Анализ результатов радиойодтерапии, которая была проведена 169 больным, свидетельствует, что нет статистически достоверной разницы между количеством рецидивов у больных, получавших радиойод в дозе меньше 60 мКи и в дозе 60-100 мКи, число рецидивов у больных первой группы – 2%, а второй – 1,9%.

В то же время, несмотря на увеличение дозы радиойода более 100 мКи у больных более тяжелой третьей группы, у которых значительно чаще встречались регионарные и отдаленные метастазы, рецидив заболевания был отмечен у 54% пациентов.

Характерными осложнениями у наших пациентов были воспалительные изменения слюнных желез и нарушение вкусовых ощущений и обоняния. Такие осложнения были отмечены у 65/169 (38,5%) обследованных пациентов, поэтому современная тенденция ограничения

показаний для направления больных на радиойодтерапию представляется обоснованной.

Таким образом, основой успешного лечения ПРЩЖ является раннее выявление опухоли у лиц с узловой трансформацией щитовидной железы, для реализации чего необходимы: обязательное использование сонографии при скрининге лиц с подозрением на наличие узла ЩЖ; проведение пункционной биопсии всех узлов размером больше 1 см и меньше 1 см при наличии подозрительных сонографических признаков. Комбинированное лечение, включающее хирургическое вмешательство и радиойодтерапию позволяет добиться положительного результата у подавляющего большинства пациентов, однако, определение объема оперативного вмешательства и показаний к проведению радиойодтерапии нуждается в проведении дальнейшего исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость ПРЦЖ среди больных с узлами щитовидной железы по результатам ТАБ жителей незагрязненных территорий составляет 2,7%, тогда как в районах, подвергшихся выпадению радиоактивных осадков, она достоверно повышена и составляет 4,2%.
2. Папиллярная карцинома выявляется в узлах щитовидной железы любой эхогенности: гипоехогенных - (4,4%), гиперэхогенных (2,2%), изоэхогенных (2,0%). Пункционная биопсия должна выполняться независимо от УЗ характера эхогенности.
3. Сонографическими признаками, отражающими высокий риск злокачественного характера узла и требующими проведения биопсии независимо от размера узла, являются нечеткость контуров и микрокальцинаты.
4. Пациентам с установленным по результатам гормонального исследования и сцинтиграфии диагнозом «гиперфункционирующий узел» или «токсическая аденома», не следует выполнять ТАБ ввиду крайней редкости злокачественного характера такого узла.
5. Морфологическое строение 90% ПРЦЖ представлено двумя гистологическими вариантами: папиллярным раком так называемого «типичного строения» - 57,9% и фолликулярным вариантом папиллярного рака – 30,8%. Множественные опухоли железы выявлены у 38,5% пациентов, чаще они встречались в обеих долях железы, чем в одной доле.
6. Ассоциации между наличием BRAF-мутации и такими клиническими признаками, определяющими тяжесть заболевания и прогноз, как инвазивность опухоли и ее метастазирование, не выявлено.
7. Основным методом хирургического лечения ПРЦЖ является тиреоидэктомия, дополняемая, при наличии метастазов в лимфоузлы, центральной и боковой лимфодиссекцией. Выполнение

лимфодиссекции ведет к увеличению количества таких послеоперационных осложнений, как гипопаратиреоз и повреждение возвратного нерва.

8. Использование видеоассистированной тиреоидэктомии при лечении пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы небольших размеров позволяет безопасно и радикально удалить ткань ЩЖ с опухолью.
9. Наиболее значимым для послеоперационного течения ПРЩЖ и его исхода является размер опухоли в момент выполнения оперативного вмешательства. Характер и объем оперативного вмешательства не имеет определяющего значения.
10. Регионарный рецидив заболевания клинически выявляется, в основном, в течение первого года после оперативного вмешательства.
11. Результаты радиойодтерапии одинаковы при использовании дозы радиойода в диапазоне от 30 мКи до 100 мКи. Сиалоадениты и нарушение вкусовых ощущений возникают после проведения радиойодтерапии у 38,5% пациентов, что требует наблюдения за этой группой больных после РЙТ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Заключение о наличии или отсутствии и характере узловой трансформации щитовидной железы следует делать только на основании результатов ультрасонографии.
2. Для выполнения ТАБ должны направляться все пациенты с размером узла 1см и больше, а также больные с узлами меньшего размера при наличии подозрительных сонографических признаков, таких как микрокальцинаты, неровные контуры узла или выход узла за пределы капсулы.
3. ТАБ узла любого размера должна производиться также всем пациентам из районов, подвергшихся выпадению радиоактивных осадков.
4. Тонкоигольная аспирационная биопсия должна выполняться под сонографическим контролем квалифицированной бригадой, выполняющей не менее 20 ТАБ в неделю.
5. При пункции узлов, содержащих кистозный компонент, биоптат следует получать из субкапсулярной зоны, количество образцов должно быть не менее 4-х, целесообразно аспирировать также жидкую часть и исследовать клеточный состав ее после центрифугирования.
6. В послеоперационном периоде, особенно у пациентов после тиреоидэктомии в сочетании с лимфодиссекцией, необходимо определить уровень кальция в крови и состояние голосовых связок.
7. У больных после проведения им радиойодтерапии следует контролировать состояние слюнных желез, слезного аппарата и обоняния.
8. Особенно тщательным должно быть наблюдение за пациентами в течение первого года после операции, когда отмечается появление большинства регионарных рецидивов.

## ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Абдулхалимова М.М., Митьков В.В., Боядаренко В.О. Использование ЦДК в комплексной ультразвуковой диагностике узловых образований щитовидной железы // Ультразвуковая диагностика. – 1999. – №1. – С.74—79.
2. Амирова Н.М., Дубошина Т.Б. Хирургическое лечение рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. 11(13) Рос. симп. по хир. эндокр. – СПб., 2003. – Т. 1. – С. 7 – 8.
3. Атабекова Л.А., Васильченко С.А., Бурков С.Г. Комплексная ультразвуковая и цитологическая оценка пролиферативных процессов в щитовидной железе // Sonoace International – 1999. – №4. – С.60—65.
4. Барсуков В.Ю., Чеснокова Н.П., Зяблов Е.В., Селезнева Т.Д. Рак щитовидной железы: патофизиологические и клинические аспекты. – Пенза: «Академия Естествознания», 2012. – 108 с.
5. Бич Т.А. Крибриформно-морулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы: морфологические и иммуногистохимические особенности // Медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 35–37.
6. Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М.: «Медицина», 1981. – 176 с.
7. Брагина З. Н., Конюх Е. И. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы // Медицинский журнал. – 2007. – №4. – С38-40.
8. Бронштейн М.Э. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (лекция) // Проблемы эндокринологии. – 1999. – №5. – С.34-38.
9. Бубнов А.Н., Кузьмичев А.С., Гринева Е.Н., Трунин Е.М. Узловой зоб (диагностика, тактика лечения) // СПб. — 1997. — 96 с.

- 10.Валдина Е.А. Папиллярный рак щитовидной железы (особенности клиники, морфологии и лечебной тактики): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Л., 1981. – 45 с.
- 11.Ветшев П.С. Аденомы щитовидной железы: спорные вопросы в диагностике и лечении. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.65—68.
- 12.Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Чилингарида К.Е., Ванушко В.Э. Заболевания щитовидной железы. – Москва, 1996. – 160 с.
- 13.Ветшев П.С., Шкроб О.С., Чилингарида К.Е. и соавт. Возможности предоперационной морфологической верификации при узловых эутиреоидных образованиях щитовидной железы // Хирургия. – 1998. – №2. – С.4–8.
- 14.Гарбузов П.И. Алгоритмы диагностики и лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы // Клиническая тиреоидология. – 2003. – №3. – С.63–67.
- 15.Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я. Современные аспекты в наблюдении за больными раком щитовидной железы // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Тез. IV Всероссийского конгресса эндокринологов. – СПб, 2001. – С.286.
- 16.Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А., Тимохина О.В., Подольхова Н.В. Радиойодтерапия рака щитовидной железы // Практическая онкология – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 42–45.
- 17.Дедов И.И., Трошина Е.А., Александрова Г.Ф. Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы. Москва, 1999. – 48 с.
- 18.Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. и соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по

- диагностике и лечению узлового зоба // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — №. 5. — С. 40–42.
19. Денисова Л.Б., Воронцова С.В., Яурова Н.В. Возможности новых лучевых технологий (УЗИ, КТ, МРТ) в диагностике эндокринной патологии // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2006. – №1. – С.29–43.
20. Дроздовский Б.Я., Гарбузов П.И., Родичев А.А., Гусева Т.Н., Тимохина О.В. Хирургическое вмешательство при дифференцированном раке щитовидной железы перед радиойодтерапией // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – СПб., 2003. – Т. 1. – С. 92–94.
21. Заплатников К., Менцель К., Диль М. и соавт. Позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой в ракурсе современной диагностики, диспансерного наблюдения и лечения дифференцированного рака щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т.49., №4. – С.46–50.
22. Коренев С. В., Плешков В. Г., Тугай В. В. Особенности дооперационной диагностики рака щитовидной железы // Российский медицинский журнал. — 2005. — №3. — С.13–16.
23. Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э., Гарбузов П.И. Рак щитовидной железы: современные аспекты // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии – СПб., 2003. – Т. 1. – С. 73–85.
24. Леонов Д.А. Клинико-анатомическое обоснование адекватно-радикальных операций на щитовидной железе при некоторых формах рака: Автореф. дисс...канд. мед. наук. – Челябинск, 1976 – 15 с.

- 25.Макарьин В.А. Видеоассистированные оперативные вмешательства при фолликулярных неоплазиях щитовидной железы: Автореф. дисс...канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2012 – 26 с.
- 26.Ольшанский В.О., Сергеев С.А., Трофимова Е.Ю. и др. Клиническая оценка ультразвукового метода и выбор оптимального объема оперативного вмешательства у больных с опухолями щитовидной железы // Методические рекомендации, М., 1997. – 7 с.
- 27.Паршин В.С. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы (по данным клинических и скрининговых исследований). – Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. – Обнинск. – 1994. – 22 с.
- 28.Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. – М.: Центр внедрений достижений науки и техники «Москва», 1995. – 369 с.
- 29.Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. Диагностика заболеваний щитовидной железы / Под ред. Калинина А.П. М.:Изд-во «Медицина», 2005. – 192 с.
- 30.Припачкина А.П. Возможности ультразвукового метода исследования в диагностике опухолей щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. – 26 с.
- 31.Родичев А.А. Радиойодтерапия дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков. – Дисс...канд. мед. наук. – Обнинск, 2003.
- 32.Родичев А.А., Дроздовский Б.Я. Лечение радиоактивным йодом дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков // Материалы 3 Всероссийского тиреоидологического конгресса. – М., 2004. – С. 255 – 257.
- 33.Романчишен А.Ф. Клинико-патогенетические варианты новообразований щитовидной железы. – СПб.: Наука, 1992. – 258 с.
- 34.Румянцев П.О. Дифференцированный рак щитовидной железы у детей и подростков, проживающих на загрязненных вследствие аварии на ЧАЭС территориях России (особенности клиники,

- диагностики и лечения): Дисс. ... канд. мед. наук. – Обнинск – 1999. – 22 с.
35. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румнцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы: Современные подходы к диагностике и лечению. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.
36. Северская Н.В. Оценка значимости лучевых и нелучевых методов в диагностике рака щитовидной железы: Дисс. ... канд. мед. наук. – Обнинск – 2002. – 22 с.
37. Семенов А.А. Влияние малых доз ионизирующего облучения на структуру хирургической патологии щитовидной железы в регионе легкого йододефицита. // Дисс. ... канд. мед. наук. — СПб. — 2010. — 161 с.
38. Семкина Г.В., Абдулхабирова Ф.М., Смирнова В.А., Ванушко В.Э. Терминологические и классификационные аспекты Бетестовской системы классифицирования цитологических заключений щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – №4 – С.18–24.
39. Семкина Г.В., Смирнова В.А., Абдулхабирова Ф.М., Ванушко В.Э. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в динамическом наблюдении пациентов с узловым зобом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – №3 – С.30–43.
40. Сенча А.Н., Могутов М.С., Сергеева Е.Д. Соноэластография и новейшие технологии ультразвукового исследования в диагностике рака щитовидной железы. – М.: Издательский дом Видар-М, 2010. – 232 с.
41. Слепцов И.В. Методы малоинвазивного лечения заболеваний щитовидной и околощитовидных желез: Автореф. дисс... докт. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2012 – 46 с.
42. Тимофеева Н.И. Современный алгоритм дифференциальной диагностики и оптимизация тактики хирургического лечения у

- больных с узловыми образованиями щитовидной железы. // Дисс. ... канд. мед. наук. – СПб. – 2007. – 170 с.
43. Трофимова Е.Ю., Волченко Н.Н., Гладунова З.Д., Шаматава Н.Е. Ультразвуковая диагностика рака щитовидной железы. // Визуализация в клинике. – 2000. – №17. – С.35–37.
44. Федотов Ю.Н., Воробьев С.Л., Черников Р.А., Тимофеева Н.И., Семенов А.А., Слепцов И.В., Бубнов А.Н., Чинчук И.К. Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике заболеваний щитовидной железы. Корреляция между заключением цитолога и гистолога, технические аспекты // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – №4. – С.28–32.
45. Фридман М.В. Высококлеточный вариант папиллярного рака щитовидной железы: клиничко-морфологические особенности // Белорусский медицинский журнал. – 2006. - №2. – С.114–116.
46. Харченко В.П., Котляров П.М., Могутов М.С., Сенча А.Н., Патрунов Ю.Н., Беляев Д.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. – М.: Издательский дом Видар-М, 2009. – 239 с.
47. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Нестайко Г.В., Ямасита С., Нагатаки С. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы // М., Медицина. 1997. – 332 с.
48. Шах Дж.П. Органосохраняющий хирургический подход при раке щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии – СПб., 2003. – Т. 1. – С. 210–216.
49. Эйн К.Б. Лечение рака щитовидной железы // в кн. «Болезни щитовидной железы / Под ред. Л.И.Бравермана. – М., 2000. – С. 313–346.
50. Antonio A. D., De Chiara A. Santoro M. et al. Warthin-like tumour of the thyroid gland: RET/PTC indicates it is a variant of papillary carcinoma // Histopathology. – 2000. – Vol. 36. – P. 493 – 498.

51. Abboud B, Daher R. Synchronous papillary thyroid carcinoma and right colon cancer // *A.N.Z. J. Surg.* – 2010. – Vol. 80, №4. – P. 295 – 296.
52. Alam F., Naito K., Horiguchi J., Fukuda H., Tachikake T., Ito K. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography // *Am. J. Roentgenol.* – 2008. – Vol.191, №2. – P. 604 – 610.
53. Alavi M. S., Azarpira N., Mojallal M. Incidental finding of bilateral papillary thyroid carcinoma in a patient with primary hyperparathyroidism // *Hell. J. Nucl. Med.* – 2010. – Vol. 13, №1. – P. 56 – 58.
54. Ali S. Z., Cibas E. S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes // New York, N.Y.: Springer. — 2010.
55. Allweiss P., Braunstein G. D., Katz A., Waxman A. Sialadenitis following I-131 therapy for thyroid carcinoma: concise communication // *J. Nucl. Med.* – 1984. – Vol. 25, №7. – P. 755 – 758.
56. Asioli S., Erickson L. A., Righi A., Lloyd R. V. Papillary thyroid carcinoma with hobnail features: histopathologic criteria to predict aggressive behavior // *Hum. Pathol.* – 2013. – Vol. 44, №3. – P. 320 – 328.
57. Asioli S., Erickson L. A., Sebo T. J., Zhang J., Jin L., Thompson G. B., Lloyd R. V. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34, №1. – P. 44 – 52.
58. Asteria C., Giovanardi A., Pizzocaro A., Cozzaglio L., Morabito A., Somalvico F., Zoppo A. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18, №5. – P. 523 – 531.
59. Bal C., Padhy A. K., Jana S., Pant G. S., Basu A. K. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131 I for remnant

- ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Cancer*. – 1996. – Vol. 77. – P. 2574 – 2580.
60. Barbaro D., Incensati R. M., Materazzi G., Boni G., Grosso M., Panicucci E., Lapi P., Pasquini C., Miccoli P. The BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer with positive or suspected pre-surgical cytological finding is not associated with advanced stages or worse prognosis // *Endocrine*. – 2014. – Vol. 45, №3. – P. 462 – 468.
61. Basolo F., Torregrossa L., Giannini R., Miccoli M., Lupi C., Sensi E., Berti P., Elisei R., Vitti P., Baggiani A., Miccoli P. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, №9. – P. 4197 – 4205.
62. Baverstock K. F. Thyroid cancer in children in Belarus after Chernobyl // *World Health Stat. Q.* – 1993. – Vol. 46. – P. 204 – 208.
63. Bellantone R., Lombardi C. P., Bossola M., Boscherini M., De Crea C., Alesina P. F., Traini E. Video-assisted vs conventional thyroid lobectomy: a randomized trial // *Arch. Surg.* – 2002 – Vol. 137, №3. – P. 301 – 304.
64. Bergenfelz A., Jansson S., Kristoffersson A., Mårtensson H., Reihner E., Wallin G., Lausen I. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 393, №5. – P. 667 – 673.
65. Bhasin T. S., Mannan R., Manjari M., Mehra M., Gill Sekhon A. K., Chandey M., Sharma S., Kaur P. Reproducibility of The Bethesda System for reporting Thyroid Cytopathology: A MultiCenter Study with Review of the Literature // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2013. – Vol. 7, №6. – P. 1051 – 1054.
66. Bloom A. D., Adler L. P., Shuck J. M. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography // *Surgery*. – 1993. – Vol. 114. – P. 728 – 735.

67. Bohacek L., Milas M., Mitchell J., Siperstein A., Berber E. Diagnostic accuracy of surgeon-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, №1. – P. 45 – 51.
68. Bonavita J. A., Mayo J., Babb J., et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? // *Am. J. Roentgenol.* – 2009. – Vol. 193. – P. 207 – 213.
69. Bongiovanni M., Crippa S., Baloch Z., Piana S., Spitale A., Pagni F., Mazzucchelli L., Di Bella C., Faquin W. Comparison of 5-tiered and 6-tiered diagnostic systems for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study // *Cancer Cytopathol.* – 2012. – Vol. 120, №2. – P. 117 – 125.
70. Bongiovanni M., Spitale A., Faquin W.C., Mazzucchelli L., Baloch Z. W. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis // *Acta Cytol.* – 2012. – Vol. 56, №4. – P. 333 – 339.
71. Bouhabel S., Payne R. J., Mlynarek A., Hier M., Caglar D., Tamilia M. Are solitary thyroid nodules more likely to be malignant? // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2012. – Vol. 41, №2. – P. 119 – 123.
72. Brander A., Viikinkoski P., Nickels J., Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population // *Radiology.* – 1991. – Vol. 181. – P. 683 – 687.
73. Brown A. P., Chen J., Hitchcock Y. J., Szabo A., Schriever D. C., Tward J. D. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 504 – 515.
74. Brzezińska E., Pastuszak-Lewandoska D., Wojciechowska K., Migdalska-Sek M., Cyniak-Magierska A., Nawrot E., Lewiński A. Investigation of V600E BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma in the Polish population // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2007. – Vol. 28, №4. – P. 351 – 359.

75. Bulow C., Bulow S. Is screening for thyroid carcinoma indicated in familial adenomatous polyposis? The Leeds Castle Polyposis Group // *Int. J. Colorect. Dis.* – 1997. – Vol. 12. – P. 240 – 242.
76. Bures C., Klatte T., Friedrich G., Kober F., Hermann M. Guidelines for complications after thyroid surgery: pitfalls in diagnosis and advices for continuous quality improvement // *Eur. Surg.* – 2014. – Vol. 46. – P. 38 – 47.
77. Cady B., Sedgwick C. E., Meissner W. A., Bookwalter J. R., Romagosa V., Werber J. Changing clinical, pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma // *Ann. Surg.* – 1976. – Vol. 184, №5. – P. 541 – 553.
78. Cady B., Sedgwick C. E., Meissner W. A., Wool M. S., Salzman F. A., Werber J. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer // *Cancer.* – 1979. – Vol. 43, №3. – P. 810 – 820.
79. Camiel M. R., Mule J. E., Alexander L. L., et al. Association of thyroid carcinoma with Gardner's syndrome in siblings // *N. Engl. J. Med.* – 1968. – Vol. 278. – P. 1056 – 1058.
80. Caplan R. H., Wester S., Kiskan A. W. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: case report and review of the literature // *Endocr. Pract.* – 1997. – Vol. 3, №5. – P. 287 – 292.
81. Cappola A. R., Mandel S. J. Molecular testing in thyroid cancer: BRAF mutation status and mortality // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, №14. – P. 1529 – 1530.
82. Carneiro-Pla D. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules for thyroid cancer // *Curr. Opin. Oncol.* – 2013. – Vol. 25, №1. – P. 1 – 5.
83. Caron N. R., Clark O. H. Papillary thyroid cancer: surgical management of lymph node metastases // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2005. – Vol. 6, №4. – P. 311 – 322.

84. Castro M. R., Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls // *Endocrine Practice*. – 2003. – Vol. 9. – P. 128 – 136.
85. Cetta F., Toti P., Petracci M. et al. Thyroid carcinoma associated with familial adenomatous poliposis // *Histopathology*. – 1997. – Vol. 31, №3. – P. 231 – 236.
86. Chan B. K., Desser T. S., McDougall I. R., Weigel R. J., Jeffrey R. B. Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma // *J. Ultrasound. Med.* – 2003. – Vol. 22, №10. – P. 1083 – 1090.
87. Chaychi L., Belbruno K., Golding A., Memoli V. Unusual manifestation of parathyroid carcinoma in the setting of papillary thyroid cancer // *Endocr. Pract.* – 2010. – Vol. 16, №4. – P. 664 – 668.
88. Chisholm E. J., Kulinskaya E., Tolley N. S. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone // *Laryngoscope*. – 2009. – Vol. 119, №6. – P. 1135 – 1139.
89. Chow L. S., Gharib H., Goellner J. R., van Heerden J. A. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas // *Thyroid*. – 2001. – Vol. 11, №12. – P. 1147 – 1151.
90. Chu Q. D., Connor M. S., Lilien D. L. et al. Positron emission tomography (PET) positive thyroid incidentaloma: the risk of malignancy observed in a tertially refferal center // *The american surgeon*. – 2006. – Vol. 72, №3. – P. 272 – 275.
91. Chung K. W., Yang S. K., Lee G. K., Kim E. Y., Kwon S., Lee S. H., Park do J., Lee H. S., Cho B. Y., Lee E. S., et al. Detection of BRAFV600E mutation on fine needle aspiration specimens of thyroid nodule refines cyto-pathology diagnosis, especially in BRAF600E mutation-prevalent area // *Clin. Endocrinol. (Oxf)* – 2006. – Vol. 65. – P. 660 – 666.

92. Cohen Y., Xing M., Mambo E. et al. Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer // *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23. – P. 7436 – 7440.
93. Colonna M., Bossard N., Guizard A. V., Remontet L., Grosclaude P. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2010. – Vol. 71, №2. – P. 95 – 101.
94. Conzo G., Docimo G., Ruggiero R., Napolitano S., Palazzo A., Gambardella C., Mauriello C., Tartaglia E., Cavallo F., Santini L. Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma without lymph nodal involvement // *G. Chir.* – 2012. – Vol. 33, №10. – P. 339 – 342.
95. Conzo G., Pasquali D., Bellastella G., Esposito K., Carella C., De Bellis A., Docimo G., Klain M., Iorio S., Napolitano S., Palazzo A., Pizza A., Sinisi A.A., Zampella E., Bellastella A., Santini L. Total thyroidectomy, without prophylactic central lymph node dissection, in the treatment of differentiated thyroid cancer. Clinical retrospective study on 221 cases // *Endocrine*. – 2013. – Vol. 44, №2. – P. 419 – 425.
96. Cooper D., Doherty G., Haugen B. R., Kloos R. T., Lee S. L., Mandel S. J., Mazzaferri E. L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S. I., Steward D. L., Tuttle R. M. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19, №11. – P. 1167 – 1213.
97. Crail H. W. Multiple primary malignancy arising in the rectum, brain and thyroid. Report of case // *U.S. Navy. Med. Bull.* – 1949. – Vol. 49. – P. 123 – 128.
98. Crile G. Jr., Hazard J. B. Relationship of the age of the patient to the natural history and prognosis of carcinoma of the thyroid // *Ann. Surg.* – 1953. – Vol. 138, №1. – P. 33 – 38.

99. Czarniecka A., Rusinek D., Stobiecka E., Krajewska J., Kowal M., Kropińska A., Zebracka J., Kowalska M., Włoch J., Maciejewski A., Handkiewicz-Junak D. Occurrence of BRAF mutations in a Polish cohort of PTC patients - preliminary results // *Endokrynol. Pol.* – 2010. – Vol. 61, №5. – P. 462 – 466.
100. Das D. K. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor // *Diagn. Cytopathol.* – 2009. – Vol. 37, №7. – P. 534 – 541.
101. Davies L., Welch H. G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 // *Journal of the American Medical Association.* – 2006. – Vol. 295. – P. 2164 – 2167.
102. DeLellis R. A., Lloyd R. V., Heitz P. U., Eng C. World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon 2004.
103. Dietlein M., Dressler J., Eschner W., Grünwald F., Lassmann M., Leisner B., Luster M., Moser E., Reiners C., Schicha H., Schober O. [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3)]. [Article in German] // *Nuklearmedizin.* – 2007– Vol. 46, №5. – P. 213 – 219.
104. Doi S. A., Woodhouse N. J. Ablation of the thyroid remnant and <sup>131</sup>I dose in differentiated thyroid cancer // *Clin. Endocr.* – 2000. – Vol. 52, №6. – P. 765 – 773.
105. Dralle H., Machens A. Primary surgery for differentiated thyroid cancer in the new millennium // *J. Endocrinol. Invest.* – 2012. – Vol. 35, №6 Suppl. – P. 10 – 15.
106. Ducoudray R., Trésallet C., Godiris-Petit G., Tissier F., Leenhardt L., Menegaux F. Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection? // *World J. Surg.* – 2013. – Vol. 37, №7. – P. 1584 – 1591.

107. Durante C., Haddy N., Baudin E., Leboulleux S., Hartl D., Travagli J. P., Caillou B., Ricard M., Lumbroso J. D., De Vathaire F., Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, №8. – P. 2892 – 2899.
108. Eckert C., Byars L. T. The surgery of papillary carcinoma of the thyroid gland // *Annals of Surgery.* – 1952. – Vol. 136, №1. – P. 83 – 89.
109. Eihorn J., Franzen S. Thin needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease // *Acta Radiol.* – 1962. – Vol. 58. – P. 321 – 336.
110. Erdem S., Bashekim C., Kizilkaya E. et al. Clinical application of Tc-99m tetrofosmin scintigraphy in patients with cold thyroid nodules. Comparison with color Doppler sonography // *Clin. Nucl. Med.* – 1997. – Vol. 22, № 2. – P. 76 – 79.
111. Eroğlu A., Berberoğlu U., Buruk F., Yildirim E. Completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma // *J. Surg. Oncol.* – 1995. – Vol. 59, №4. – P. 261 – 266.
112. Evans H. L. Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1986 – Vol. 85, №1. – P. 77 – 80.
113. Fagin J. A. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics – role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 4264 – 4266.
114. Fang Y., Ding Y., Guo Q., Xing J., Long Y., Zong Z. Radioiodine therapy for patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy: direct comparison and network meta-analyses // *J. Endocrinol. Invest.* – 2013. – Vol. 36, №10. – P. 896 – 902.
115. Faquin W. C., Powers C. N. Aggressive forms of follicular-derived thyroid carcinoma // *Pathology case reviews.* – 2003. – Vol. 8, №1. – P. 25 – 33.

116. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J. P., Held J., Wöhrle H., Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer // *J. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 37, №9. – P. 1468 – 1472.
117. Feld-Rasmussen U. Лечение рака щитовидной железы // *Thyroid international.* – 1996. – № 1.
118. Fransilla K. O., Harach H. R. Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. A systematic autopsy study in Finland // *Cancer.* – 1986. – Vol. 58, №3. – P. 715 – 719.
119. Frantz V. K., Ball R. P., Keaton A. S., Palmer W. W. Thyroid carcinoma with metastases: studied with radioactive iodine // *Annals of Surgery.* – 1944. – Vol. 119, №5. – P. 668 – 689.
120. Franzen S., Zajicek J. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* – 1968. – Vol. 7, №4. – P. 241 – 262.
121. Frates M. C., Benson C. B., Charboneau J. W. et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement // *J. Radiology.* – 2005. – Vol. 237. – P. 794 – 800.
122. Gaertner E. M., Davidson M., Wenig B. M. The columnar cell variant of thyroid papillary carcinoma. Case report and discussion of an unusually aggressive thyroid papillary carcinoma // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1995. – Vol. 19, №8. – P. 940 – 947.
123. Galloway R. J., Smallridge R. C. Imaging in thyroid cancer // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 25, №1. – P. 93 – 113.
124. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules // *Endocrinol. Metabol. Clin. North Am.* – 1997. – Vol. 26, №4. – P. 777 – 800.
125. Gharib H., Papini E., Paschke R., et al. (AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European

- Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // *Endocr. Pract.* – 2010. – Vol. 16. – Suppl. 1. – P. 1 – 43.
126. Giammanco M., Cimino G. Lymphadenectomy in well differentiated thyroid carcinoma // *Minerva Chir.* – 2001. – Vol. 56, №1. – P. 77 – 84.
127. Gilliland F. D., Hunt W. C., Morris D. M., Key C. R. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991 // *Cancer.* – 1997. – Vol. 79, №3. – P. 564 – 573.
128. Giordano T. J., Kuick R., Thomas D. G., Misek D. E., Vinco M., Sanders D., Zhu Z., Ciampi R., Roh M., Shedden K., Gauger P., Doherty G., Thompson N. W., Hanash S., Koenig R. J., Nikiforov Y. E. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis // *Oncogene.* – 2005. – Vol. 24, №44. – P. 6646 – 6656.
129. Glockzin G., Hornung M., Kienle K., Thelen K., Boin M., Schreyer A. G., Lighvani H. R., Schlitt H. J., Agha A. Completion thyroidectomy: effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 36, №5. – P. 1168 – 1173.
130. Goldfarb M., O'Neal P., Shih J. L., Hartzband P., Connolly J., Hasselgren P. O. Synchronous parathyroid carcinoma, parathyroid adenoma, and papillary thyroid carcinoma in a patient with severe and long-standing hyperparathyroidism // *Endocr. Pract.* – 2009. – Vol. 15, №5. – P. 463 – 468.
131. Grewal R. K., Larson S. M., Pentlow C. E., Pentlow K. S., Gonen M., Qualey R., Natbony L., Tuttle R. M. Salivary gland side effects

- commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50, №10. – P. 1605 – 1610.
132. Grieco M., Santoro M., Berlingieri M. T., Melillo R. M., Donghi R., Bongarzone I., Pierotti M. A., Della P. G., Fusco A., Vecchio G. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas // *Cell.* – 1990. – Vol. 60. – P. 557 – 563.
133. Guerra A., Fugazzola L., Marotta V., Cirillo M., Rossi S., Cirello V., Forno I., Moccia T., Budillon A., Vitale M. A high percentage of BRAFV600E alleles in papillary thyroid carcinoma predicts a poorer outcome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, №7. – P. 2333 – 2340.
134. Haas S., Trujillo A., Kunstle J. Fine needle aspiration of thyroid nodules in a rural setting // *Am. J. Med.* – 1993. – Vol. 94, №4. – P. 357 – 361.
135. Hamada Y., Takise A., Uno D., Itoh H., Ichikawa H., Morishta Y. [Synchronous primary triple cancers including the lung, stomach, and thyroid: a case report]. [Article in Japanese] // *Kyobu Geka.* – 2000. – Vol. 53, №2. – P. 101 – 105.
136. Hamburger J. I. Fine needle biopsy diagnosis of thyroid nodules // *Perspective. Thyroidology.* – 1988. – Vol. 1. – P. 21 – 34.
137. Harach H. R., Franssila K. O., Wasenius V. M. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study // *Cancer.* – 1985. – Vol. 56, №3. – P. 531 – 538.
138. Harach H. R., Williams, G. T., Williams E. D. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm // *Histopathology.* – 1994. – Vol. 25, №6. – P. 549 – 561.
139. Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Baudin E, Chami L, Schlumberger M, Travagli JP. Optimization of staging of the neck with

- prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 2012 Apr; 255(4):777-783.
140. Harzoulis P., Leontsini M., Economou A., Gerasimidis T., Smbarounis C. Fine needle aspiration biopsy cytology in the diagnosis of thyroid cancer: comparative study of 213 operated patients//*Br. J. Surg.* 1986. Jun. V.73(6). P.461-464.
141. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg.* 2010 Jun; 34(6):1192-1202.
142. Henry J.F., Sebag F. Lateral endoscopic approach for thyroid and parathyroid surgery // *Ann Chir.* – 2006. – N. 131. – P. 51– 56.
143. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics.* 2007 May-Jun;27(3):847-60; discussion 861-865.
144. Hong Y, Liu X, Li Z, Zhang X, Chen M, Luo Z. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med.* 2009 Jul;28(7):861-867.
145. Hsueh, MD; Hsiao-Fen Weng, MS, *Arch Surg.*-2005.-P. 940-945.
146. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK, Hölzer S. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study // *Cancer.* 2000 Jul 1; 89(1):202-217.
147. Huscher CS, Chiodini S, Napolitano C, Recher A. Endoscopic right thyroid lobectomy // *Surg. Endosc.* – 1997. Vol.11. P.877.
148. Huszno B., Szybinski Z., Przybylik-Mazurek E. et al. Influence of iodine de-ficiency and iodine prophylaxis on thyroid cancer histotypes

- and incidence in endemic goiter area // *J. Endocrinol. Invest.* 2003.- Vol.26.- Suppl. 2.- P.71-76.
149. Iagaru A, Kalinyak JE, McDougall IR. F-18 FDG PET/CT in the management of thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2007 Sep; 32(9):690-695.
150. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med*2004; 23(11): 1455–1464.
151. Ibrahimasic T, Nixon IJ, Palmer FL, Witcher MM, Tuttle RM, Shaha A, Patel SG, Shah JP, Ganly I. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer--is there a need for radioactive iodine therapy? *Surgery.* 2012 Dec; 152(6):1096-1105.
152. Ishigaki K, Namba H, Takamura N, Saiwai H, Parshin V, Ohashi T, Kanematsu T, Yamashita S. Urinary iodine levels and thyroid diseases in children; comparison between Nagasaki and Chernobyl // *Endocr J.* 2001 Oct; 48(5):591-595.
153. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg.* 2007 Nov; 31(11):2085-2091.
154. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H et al (2010) An observation trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 34:28–35.
155. Ito Y, Miyauchi A. Lateral lymph node dissection guided by preoperative and intraoperative findings in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2008 May; 32(5):729-739.
156. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocr J.* 2009; 56(2):177-192.

157. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Kuma S, Kuma K, Miyauchi A. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003 Apr; 13(4):381-387.
158. Ito Y, Yoshida H, Maruo R, Morita S, Takano T, Hirokawa M, Yabuta T, Fukushima M, Inoue H, Tomoda C, Kihara M, Uruno T, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Miyauchi A. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients. *Endocr J*. 2009; 56(1):89-97.
159. Jonklaas J, Noguerras-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun; 97(6):E878-887.
160. Juhász A, Szilágyi A, Elso I, Tihanyi Z, Paál B, Altorjay A. [Synchronous carcinoma of the esophagus and the thyroid gland]. [Article in Hungarian] *Orv Hetil*. 2005 Aug 7; 146(32):1697-1699.
161. Jung CK, Im SY, Kang YJ, Lee H, Jung ES, Kang CS, Bae JS, Choi YJ. Mutational patterns and novel mutations of the BRAF gene in a large cohort of Korean patients with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012 Aug; 22(8):791-797.
162. Kagoya R, Monobe H, Tojima H. Utility of elastography for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Aug; 143(2):230-234.
163. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Barletta J, Cho N, Gawande A, Ruan D, Moore FD Jr, Pou K, Larsen PR, Alexander EK. Thyroid nodule size

- and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb; 98(2):564-570.
164. Kazakov V.S, Demidchik EP., Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl // *Nature.*- 1992.- Vol.359, № 6390.- P.21.
165. Kerber RA., Till IE., Simon SL. et al. A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing // *JAMA.*- 1993.-Vol.270.-P.2076-2082.
166. Kim DW, In HS, Choo HJ, Jung SJ, Kim YW. Solid and isoechoic thyroid nodules without malignant sonographic features: comparison of malignancy rate according to nodule size, shape and color Doppler pattern. *Ultrasound Med Biol.* 2013 Feb; 39(2):269-274.
167. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178(3): 687–691.
168. Kim KH, Kang DW, Kim SH, Seong IO, Kang DY. Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma in a Korean population. *Yonsei Med J* 45:818-821, 2004.
169. Kim S, Wei JP, Braveman JM, Brams DM 2004 Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 139:390–394; discussion 393–394.
170. Kim SK, Kim DL, Han HS, Kim WS, Kim SJ, Moon WJ, Oh SY, Hwang TS. Pyrosequencing analysis for detection of a BRAFV600E mutation in an FNAB specimen of thyroid nodules. *Diagn Mol Pathol* 17:118-125, 2008.
171. Kim T.Y., Kim W.B., Ryu J.S. et al. 18F-Fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma//*The Laryngoscope.* 2005. V.115. P.1074-1078.
172. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic

- evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RASBRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003 63:1454-1457.
173. Kleiman DA, Beninato T, Soni A, Shou Y, Zarnegar R, Fahey TJ 3rd. Does Bethesda Category Predict Aggressive Features in Malignant Thyroid Nodules? *Ann Surg Oncol*. 2013 Jun 28. [Epub ahead of print]
174. Klima G, Rothlauer W. Sonography of the thyroid gland//*Acta Med. Austriaca* 2000. Vol.27. N.2. P.42-44.
175. Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA 2002 Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5817–5820.
176. Kohlfürst S. The role of nuclear medicine in differentiated thyroid cancer. *Wien Med Wochenschr*. 2012 Oct;162(19-20):407-415.
177. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg*2001; 136(3): 334–337.
178. Krausz Y, Uziely B, Neshet R, Chisin R, Glaser B. Recombinant thyroid-stimulating hormone in differentiated thyroid cancer. *Isr Med Assoc J*. 2001 Nov; 3(11):843-849.
179. Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T, Miyauchi A, Sugawara M. Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up. *World J Surg*. 1994 Jul-Aug; 18(4):495-498.
180. Kurihara T, Ishida T, Miyamoto Y, Mishima T, Suda A, Izuo M. [A case of quartet cancer--a carcinoma of the breast followed by three synchronous cancers (kidney, thyroid and colon)]. [Article in Japanese] *Gan No Rinsho*. 1989 Jul; 35(8):955-962.
181. Kurtulmus N, Duren M, Ince U, Cengiz Yakicier M, Peker O, Aydın O, Altıok E, Giray S, Azizlerli H. BRAF(V600E) mutation in Turkish patients with papillary thyroid cancer: strong correlation with indicators of tumor aggressiveness. *Endocrine*. 2012 Oct; 42(2):404-410.

182. Kwee HW, Marapin V, Verkeyn J, van Nederveen F. [A man with thyroid abnormalities: ectopic parathyroid adenoma and multifocal thyroid carcinoma].[Article in Dutch] *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012; 156(41):A5146.
183. Ladenson PW. Recombinant thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in evaluating patients with thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med.* 2000 Apr; 30(2):98-106.
184. Lahey F., Hare H.F., Warren S. Carcinoma of the thyroid // *Ann. Surg.* – 1940. – Vol. 112, №6. – P. 977-1005.
185. Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY. Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jan; 19(1):60-67.
186. Larijani B., Aghakhani S., Khaleh-Dini H. et al. Clinicopathological features of thyroid cancer as observed in five referral hospitals in Iran —a re-view of 1177 cases // *Acta Oncol.*- 2003.- Vol.42, №4.- P.334-337.
187. Lee S., Hong S. W., Shin SJ, Kim YM, Rhee Y, Jeon BI, Moon WC, Oh MR, Lim SK. Papillary thyroid carcinoma associated with familial adenomatous poliposis: molecular analysis of pathogenesis in a family and review of the literature. *Endocrine J* 51: 317-323, 2004.
188. Li C, Aragon Han P, Lee KC, Lee LC, Fox AC, Beninato T, Thiess M, Dy BM, Sebo TJ, Thompson GB, Grant CS, Giordano TJ, Gauger PG, Doherty GM, Fahey TJ 3rd, Bishop J, Eshleman JR, Umbricht CB, Schneider EB, Zeiger MA. Does BRAF V600E mutation predict aggressive features in papillary thyroid cancer? Results from four endocrine surgery centers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep; 98(9):3702-3712.
189. Lin JD, Huang MJ, Juang JH, Chao TC, Huang BY, Chen KW, Chen JY, Li KL, Chen JF, Ho YS. Factors related to the survival of

- papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. *Thyroid*. 1999 Dec;9(12):1227-1235.
190. Lin JD, Liou MJ, Chao TC, Weng HF, Ho YS. Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. *Endocr Relat Cancer*. 1999 Mar; 6(1):109-115.
191. Lin SD, Tu ST, Hsu SR, Chang JH, Yang KT, Yang LH. Synchronous parathyroid and papillary thyroid carcinoma. *J Chin Med Assoc*. 2005 Feb;68(2):87-91.
192. Ljunberg O. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland with special regard to the demonstration of amyloid in smears of fine needle aspirates. *Acta Cytol*. 1972; 16: P.253–255.
193. Low S.C., Sinha A.K., Sundram F.X. Detection of thyroid malignancy in a hot nodule by fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography//*Singapore Med. J*. 2005. V.46. N.6. P.304–307.
194. Lowhagen T, Sprenger E. Cytologic presentation of thyroid tumours in aspiration biopsy smear. A review of 60 cases. *Acta Cytol*. 1974; 18: P.192–197.
195. Lu C., Chang T., Hsiao Y.L., Kuo M.S. Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma and their relation to pathologic changes. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 11—12: P.933—938.
196. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J 2007 Influence of surgical and postoperative treatment on survival in differentiated thyroid cancer. *Br J Surg* 94: P.571–577.
197. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, Materazzi G, Elisei R, Santoro M, Miccoli P, Basolo F. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11): P.4085–4090.

198. MacDonald L., Yazdi H.M. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma//Acta Cytol. 1996. May-Jun. V.40(3). P.423–428.
199. Martin HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. Am Surg. 1930;92: P.169–181.
200. Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. Cancer. 1993 Jun 15; 71(12): P.4022–4029.
201. Mathur A, Moses W, Rahbari R, Khanafshar E, Duh QY, Clark O, Kebebew E. Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time: a single-institution study. Cancer. 2011 Oct 1;117(19): P.4390–4395.
202. Maussier ML, Danese D, D'Errico G, Garganese MC, Pontecorvi A, Lemmo G. Clinical and laboratory follow-up in differentiated thyroid carcinoma. [Article in English, Italian] Rays. 2000 Apr-Jun;25(2): P.239–44.
203. Mazzaferri EL 1997 Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 7: P.265–271.
204. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer // Am. J. Med. – 1994. – Vol. 97, №5. – P. 418–428.
205. McCaffrey T.V. Evaluation of the thyroid nodule // Cancer Control. 2000. V.7. N.3. P.223–228.
206. Miccoli P., Berti P., Conte M., Bendinelli C., Marcocci C. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report // J. Endocrinol. Invest. – 1999. Vol. 22. P.849–851.
207. Miccoli P., Berti P., Frustaci G.L., Ambrosini C.E., Materazzi G. Video-assisted thyroidectomy: indications and results. // Langenbecks Arch Surg. – 2006. – N. 391(2). – P. 68–71.

208. Miccoli P., Berti P., Raffaelli M. et al. Comparison between minimally invasive video-assisted thyroidectomy and conventional thyroidectomy: a prospective randomized study // *Surgery*. – 2001. – Vol.130. – №6. – P.1039–1043.
209. Miccoli P., Elisei R., Materazzi G., Capezzone M., Galleri D., Pacini F., Berti P., Pinchera A. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for papillary carcinoma: a prospective study of its completeness // *Surgery* – 2002. Vol. 132. P.1070–1073.
210. Min HS, Lee C, Jung KC. Correlation of immunohistochemical markers and BRAF mutation status with histological variants of papillary thyroid carcinoma in the Korean population. *J Korean Med Sci*. 2013 Apr; 28(4): P.534–541.
211. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, Noguchi M, Nakamura S, Hashimoto T. Columnar cell carcinoma of the thyroid gland: a case report and review of the literature. *Hum Pathol*. 1994 Oct; 25(10): P.1098–101.
212. Mondal SK, Sinha S, Basak B, Roy DN, Sinha SK. The Bethesda system for reporting thyroid fine needle aspirates: A cytologic study with histologic follow-up. *J Cytol*. 2013 Apr; 30(2): P.94–99.
213. Moon W.J., Baek J.H., Jung S.L., et al. (Korean Society of Thyroid Radiology [KSThR]; Korean Society of Radiology). Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. // *Korean J. Radiol.* — 2011. — V. 12. — P. 1–14.
214. Mornex R, Hugues B, Perrot L. Methods of follow-up for treated thyroid carcinomas. *Ann Radiol (Paris)*. 1977 Nov-Dec;20(8): P.856–858.
215. Mufti ST, Molah R. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Five-Year Retrospective Review of One Center Experience. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2012 June; 6(2): P.159–173.
216. Mulla MG, Knoefel WT, Gilbert J, McGregor A, Schulte KM. Lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a

- systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the lateral compartment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul; 77(1): P.126–131.
217. Nam JK, Jung CK, Song BJ, Lim DJ, Chae BJ, Lee NS, Park WC, Kim JS, Jung SS, Bae JS. Is the BRAF(V600E) mutation useful as a predictor of preoperative risk in papillary thyroid cancer? *Am J Surg*. 2012 Apr; 203(4): P.436–441.
218. Nanni C., Rubello D., Fanti S. et al. Role of 18FDGPET/CT imaging in thyroid cancer // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – Vol.60. – №8. – P.409–413.
219. Naomoto Y, Haisa M, Yamatsuji T, Shirakawa Y, Muramatsu T, Isozaki H, Kamikawa Y, Tanaka N. Multiple primary cancers of the esophagus and thyroid gland. *Jpn J Clin Oncol*. 1999 Jul; 29(7): P. 349 – 352.
220. National Comprehensive Cancer Network (2010) NCCN clinical practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma, vol 1.
221. Negro R, Piana S, Ferrari M, Ragazzi M Assessing the risk of false-negative fine-needle aspiration cytology and of incidental cancer in nodular goiter. *Endocr Pract*. 2013 May-Jun; 19(3): P.444 – 450.
222. Nguyen G.-K., Lee M.W., Ginsberg J., et al. Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview// *Cytojournal*. 2005 Jun 29;2(1): P.12.
223. Nikiforov Y.E., Thompson P.W., Lester D. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid* // 1st ed: Lippincott Williams & Wilkins (LWW). – 2009.
224. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. *Am J Surg Pathol*. 2001 Dec; 25(12): P.1478 – 1484.
225. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to

- papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 88: P. 5399 – 5404.
226. Nixon I. J., Palmer F. L., Whitcher M. M., Shaha A. R., Shah J. P., Patel S. G., Ganly I. Thyroid isthmusectomy for well-differentiated thyroid cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18, №3. – P. 767 – 770.
227. Nixon I. J., Shaha A. R. Management of regional nodes in Thyroid Cancer // *Oral Oncol.* – 2013. – Vol. 49, №7. – P. 671 – 675.
228. Noguchi M., Katev N., Miyazaki I. Controversies in the surgical management of differentiated thyroid carcinoma // *Int. Surg.* – 1996. – Vol. 81, №2. – P. 163 – 167.
229. Noguchi M., Yagi H., Earashi M., Kinoshita K., Miyazaki I., Mizukami Y. Recurrence and mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Int. Surg.* – 1995. – Vol. 80, №2. – P. 162 – 166.
230. Noguchi S., Murakami N., Yamashita H., Toda M., Kawamoto H. Papillary thyroid carcinoma: modified radical neck dissection improves prognosis // *Arch. Surg.* – 1998. – Vol. 133, №3. – P. 276 – 280.
231. Noguchi S., Noguchi A., Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis // *Cancer.* – 1970. – Vol. 26, №5. – P. 1053 – 1060.
232. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. II. Value of prophylactic lymph node excision // *Cancer.* – 1970. – Vol. 26, №5. – P. 1061 – 1064.
233. Okour K. I. Заболевания щитовидной железы – сравнение ультразвукового и других методов исследования//*Sonoace International.* – 1999. – Vol. 5. – P. 51 – 59.
234. Ottino A., Pianzola H. M., Castelletto R. H. Occult papillary thyroid carcinoma at autopsy in La Plata, Argentina // *Cancer.* – 1989. – Vol. 64, №2. – P. 547 – 551.

235. Pacini F., Elisei R., Capezzone M., et al. Contralateral Papillary Thyroid Cancer Is Frequent at Completion Thyroidectomy With No Difference in Low- and High-Risk Patients // *Thyroid*. – 2001. – Vol. 11. – P. 877 – 881.
236. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Smit J. W. A., Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *European Journal of Endocrinology*. – 2006. – Vol. 154. – P. 787 – 803.
237. Pacini F., Vorontsova T., Demidchik E. P., Molinaro E., Agate L., Romei C., Shavrova E., Cherstvoy E. D., Ivashkevitch Y., Kuchinskaya E., Schlumberger M., Ronga G., Filesi M., Pinchera A. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 3563 – 3569.
238. Palestini N., Borasi A., Cestino L., Freddi M., Odasso C., Robecchi A. Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 393, №5. – P. 693 – 698.
239. Papini E., Guglielmi R., Bianchini A., et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, №5. – P. 1941 – 1946.
240. Park S. J., Sun J. Y., Hong K., Kwak J. Y., Kim E. K., Chung W. Y., Choi J. R. Application of BRAF, NRAS, KRAS mutations as markers for the detection of papillary thyroid cancer from FNAB specimens by pyrosequencing analysis // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013. – Vol. 51, №8. – P. 1673 – 1680.
241. Patwardhan N., Cataldo T., Braverman L. E. Surgical management of the patient with papillary cancer // *Surg. Clin. North. Am.* – 1995. – Vol. 75, №3. – P. 449 – 464.

242. Persson P. S. Cytodiagnosis of thyroiditis // *Acta Med. Scand.* – 1967. – Vol. 483(suppl) – P. 8 – 100.
243. Pitoia F., Ward L., Wohllk N., Friguglietti C., Tomimori E., Gauna A., Camargo R., Vaisman M., Harach R., Munizaga F., Corigliano S., Pretell E., Niepomniszcz H. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2009. – Vol. 53, №7. – P. 884 – 897.
244. Polyzos S. A., Anastasilakis A. D., Iakovou I. P., Partsalidou V. Primary hyperparathyroidism and incidental multifocal metastatic papillary thyroid carcinoma in a man // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2010. – Vol. 54, №6. – P. 578 – 82.
245. Powell N., Jeremiah S., Morishita M. et al. Frequency of BRAF T1796A mutation in papillary thyroid carcinoma relates to age of patient at diagnosis and not to radiation exposure // *J. Pathol.* – 2005. – Vol. 205, № 5. – P. 558 – 564.
246. Puxeddu E., Moretti S., Elisei R., Santeusanio F. BRAF (V599E) mutation is the leading genetic event in adult sporadic papillary thyroid carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2414 – 2420.
247. Rago T., Fiore E., Scutari M., Santini F., Di Coscio G., Romani R., Piaggi P., Ugolini C., Basolo F., Miccoli P., Pinchera A., Vitti P. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease // *European Journal of Endocrinology.* – 2010. – Vol. 162. – P. 763 – 777.
248. Rago T., Vitti P., Chiovato L., et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in ‘cold’ thyroid nodules // *Eur. J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 138, №1. – P. 41 – 46.

249. Ranjbari N., Almasi S., Mohammadi-Asl J., Rahim F. BRAF mutations in Iranian patients with papillary thyroid carcinoma // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2013. – Vol. 14, №4. – P. 2521 – 2523.
250. Reynolds R. M., Weir J., Stockton D. L., Brewster D. H., Sandeep T. C., Strachan M. W. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2005. – Vol. 62, №2. – P. 156 – 162.
251. Ricci J. A., Alfonso A. E. Multifocal micropapillary thyroid cancer: a new indication for total thyroidectomy? // *Am. Surg.* – 2012 – Vol. 78, №11. – P. 1211 – 1214.
252. Rigberg D., Chandler C., Ashley S. et al. Safety of completion thyroidectomy for multicentric carcinoma // *Am. Surg.* – 1998. – Vol. 64, №2. – P. 189 – 191.
253. Robbins D. T., Clayman G., Levine P. A., Medina J., Sessions R., Shaha A., Som P., Wolf G. T. Neck dissection classification update: Revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2002. – Vol. 128. – P. 751 – 758.
254. Robbins K. T., Shaha A. R., Medina J. E., Califano J. A., Wolf G. T., Ferlito A., Som P. M., Day T. A. Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 134, №5. – P. 536 – 538.
255. Rosai J., Carcangiu M. L., Delellis R. A. Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology, third series, fascicle 5. AFIP. – 1992. – P.114 – 116.
256. Rosato L., Avenia N., Bernante P., De Palma M., Gulino G., Nasi P.G., Pelizzo M.R., Pezzullo L. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg.* 2004 Mar; 28(3): P.271–276.

257. Rosario PW, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA 2004 Efficacy of low and high <sup>131</sup>I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nucl Med Commun* 25: P.1077–1081.
258. Rossi R.L., Majlis S., Rossi R.M. Thyroid cancer // *Surg. Clin. North Am.* – 2000. – Vol.80, №2. – P.571–580.
259. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M 2003 Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 89: P.1638–1644.
260. Ruiz-Ruiz F. J., Saenz-Abad D., Hualde-Enguita A. M., Morales-Rull J. L. Positron emission tomography: useful in detecting metastatic cancer of unknown primary site//*Singapore Medical journal*. 2005. V.46. N.6. P.302–303.
261. Rumiantsev PO, Zaletaev DV, Vasil'ev EV, Saenko VA, Il'in AA, Rumiantseva UV, Abrosimov AIu, Medvedev VS. [Frequency of RET/PTC rearrangement and somatic BRAF mutation in papillary thyroid cancer]. *Vopr Onkol*. 2006; 52(2): P.145–149. Russian.
262. Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, Brewster DH, Sce'lo G, Pukkala E, Hemminki K, Anderson A, Tracey E, Friis S, McBride ML, Kee-Seng C, Pompe-Kirn V, Kliewer EV, Tonita JM, Jonasson JG, Martos C, Boffetta P, Brennan P 2006 Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: P.1819–1825.
263. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A Minireview: RET: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004 145: P.5448–5451.
264. Sargent R, LiVolsi V, Murphy J, Mantha G, Hunt JL. BRAF mutation is unusual in chronic lymphocytic thyroiditis-associated

- papillary thyroid carcinomas and absent in non-neoplastic nuclear atypia of thyroiditis. *Endocr Pathol.* 2006 Fall;17(3): P.235–241.
265. Sawka A.M., Thephamongkhol K., Brouwers M., Thabane L., Browman G, Gerstein H.C. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8): P.3668–3676.
266. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, Straus S, Goldstein DP 2008 An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in welldifferentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 37: P.457–480.
267. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 1998 Mar;138(3): P.249–252.
268. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996 Apr;37(4): P.598–605.
269. Shaha A.R. Diagnosis and work-up of thyroid nodules//Operative techniques in otolaryngology – head and neck surgery. 2003. Vol. 14. N 2. P.60–62.
270. Shaha A.R. Thyroid cancer: extent of thyroidectomy // *Cancer Control.* – 2000. – Vol. 7, №3. – P.240–245.
271. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR Prospective multicenter study of thyroiscarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome.

- National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. Cancer. 1998 Sep 1;83(5): P.1012–1021.
272. Shimizu K., Tanaka S. Asian perspective on endoscopic thyroidectomy – a review of 193 cases // Asian J Surg. – 2003. – N. 26. – P.92– 100.
273. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. Head Neck. 2011 Jul;33(7): P.1052–1059.
274. Singer P.A., Cooper D.S., Daniels G.H. et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer // Arch. Intern. Med. – 1996. – Vol. 156, № 19. – P.2165–2172.
275. Soderstrom N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. A primary report. Acta Med Scand. 1952;144: P.237–244.
276. Soh E.Y., Clark O.H. Surgical considerations and approach to thyroid cancer // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 1996. – Vol.25, №1. – P.115–139.
277. Solares CA, Penalonzo MA, Xu M, Orellana E. Occult papillary thyroid carcinoma in postmortem species: prevalence at autopsy. Am J Otolaryngol. 2005 Mar-Apr;26(2): P.87–90.
278. Solbiati L., Rizzatto G., Bellotti E. et al. High resolution sonography of cervical lymph nodes in head neck cancers: criteria of differentiation of reactive versus malignant nodes // Radiology. – 1988. – P.169.
279. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. Endocrinol Metab Clin North Am. 1995 Dec;24(4): P.841–863.
280. Stanojevic B, Dzodic R, Saenko V, Milovanovic Z, Pupic G, Zivkovic O, Markovic I, Djuriscic I, Buta M, Dimitrijevic B, Rogounovitch T, Mitsutake N, Mine M, Shibata Y, Nakashima M,

- Yamashita S. Mutational and clinico-pathological analysis of papillary thyroid carcinoma in Serbia. *Endocr J.* 2011;58(5): P.381–393.
281. Steinmuller T, Klupp J, Wenking S, et al. Complications associated with different surgical approaches to differentiated thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384: P.50–53.
282. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, Straus S, Brierley JD, Tsang RW, Gafni A, Rotstein L, Sawka AM 2007 Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 17: P.1277–1288.
283. Sugitani I, Fujimoto Y 1999 Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J.*46: P.209–216.
284. Sugitani I, Toda K, Yamada N et al (2010) Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*34: P.1222–1231.
285. Supit E.J., Peiris A.N. Interpretation of laboratory thyroid function tests for the primary care physician//*South. Med. J.* 2002. May. V.95(5). P.481–485.
286. Takami H. et al. The Japanese Society of Thyroid Surgery/The Japanese Society Of Endocrine Surgeons (2010) Guidelines for management of thyroid tumor. Kanehara Press, Tokyo.
287. Takashima S., Fukuda H., Kobayashi T. Thyroid nodules: clinical effect of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 9: P.535–542.
288. Takebe K, Date M, Yamamoto Y et al (1994) Mass screening for thyroid cancer with ultrasonography. *KARKINOS* 7: P.309–317.
289. Talbot J.N., Montravers F., Younsi N. et al. [PET in thyroid cancers] // *Presse Med.* – 2006. – Vol.35. – №9. – P.1377–1385.

290. Tanriover O, Comunoglu N, Eren B, Comunoglu C, Turkmen N, Dogan M, Gundogmus UN. Occult papillary thyroid carcinoma: prevalence at autopsy in Turkish people. *Eur J Cancer Prev.* 2011 Jul; 20(4): P.308–312.
291. Terris D.J. Minimally invasive thyroidectomy: an emerging standard of care // *Minerva Chir.* – 2007. – V. 62. – N. 5. – P.327–333.
292. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid.* 2009 Nov;19(11): P.1215–1223.
293. Thomusch O., Sekulla C., Walls G., Fasshauer M., Dralle H. Surgery-related complications in thyroid carcinoma- a German prospective multicentre study with 275 patients. *Acta Chir. Austriaca.* Vol. 33 - No 4. 2001, P.194–198.
294. Thyroid Carcinoma Task Force (2001) AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *EndocrPract* 7: P.202–220.
295. Tisell L.E. Role of lymphadenectomy in the treatment of differentiated thyroid carcinomas // *Br. J. Surg.* – 1998. – Vol.85, №8. – P.1025–1026.
296. Toniato A., Boschin I.M., Piotto A., Pelizzo M.R., Guolo A., Foletto M., Casalide E. Complications in thyroid surgery for carcinoma: one institution's surgical experience. *World J Surg.* 2008 Apr;32(4): P.572–575.
297. Treglia G, Muoio B, Giovanella L, Salvatori M. The role of positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in thyroid tumours: an overview // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 May; 270(6): P.1783–1787.
298. Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, Máximo V, Silva P, Magalhães J, Abrosimov A, Guiu XM, Sobrinho-Simões M. BRAF

- mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol.* 2004 Feb; 202(2): P.247–251.
299. Trovisco V., Soares P., Preto A. et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness // *Virchows Arch.* – 2005. – Vol. 446, № 6. – P.589–595.
300. Tzavara I, Vlassopoulou B, Alevizaki C, Koukoulis G, Tzanela M, Koumoussi P, Sotsiou F, Thalassinos N. Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from Greece. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 May; 50(5): P.643–654.
301. Van Nostrand D. Sialoadenitis secondary to <sup>131</sup>I therapy for well-differentiated thyroid cancer. *Oral Dis.* 2011 Mar;17(2): P.154–161.
302. Verkooilen H., Fioretta G., Pache IC. et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland // *Cancer Causes Control.*- 2003.- Vol.14, №1.- P.13–17.
303. Viswanathan K, Gierlowski TC, Schneider AB. Childhood thyroid cancer. Characteristics and long-term outcome in children irradiated for benign conditions of the head and neck. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994 Mar;148(3): P.260–265.
304. Vysetti S., Sridhar P., Theckedath B., Gilden J. L., Morawiecki P. Synchronous Papillary Thyroid Carcinoma and Primary Hyperparathyroidism: Diagnosis and Management Issues. *Hospital Practice*, Volume 40, Issue 4, October 2012, P.16–19.
305. Wada N, Masudo K, Nakayama H, Suganuma N, Matsuzu K, Hirakawa S, Rino Y, Masuda M, Imada T. Clinical outcomes in older or younger patients with papillary thyroid carcinoma: impact of lymphadenopathy and patient age. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Feb; 34(2): P.202–207.
306. Wang W, Zhao W, Wang H, Teng X, Wang H, Chen X, Li Z, Yu X, Fahey TJ 3rd, Teng L. Poorer prognosis and higher prevalence of BRAF

- (V600E) mutation in synchronous bilateral papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan; 19(1): P.31–36.
307. Watkinson J.C. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. *Nucl Med Commun*. 2004 Sep; 25(9): P.897–900.
308. Weissel M. Legal augmentation of iodine content in table salt from 10 to 20 mg KI/kg: documented effects a decade later // *Exp. Clin. Endocrinol. Dia-betes*. – 2003.- Vol.III,№4.-P.187–190.
309. Welsh JS, Thurman SA, Howard SP. Thymoma and multiple malignancies: a case of five synchronous neoplasms and literature review. *Clin Med Res*. 2003 Jul; 1(3): P.227–232.
310. Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer*. 1998 Feb 15; 82(4): P.740–753.
311. Wienke J.R., Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med* 2003; 22(10): P.1027–1031.
312. Wingren G, Hatschek T, Axelson O. Determinants of papillary cancer of the thyroid // *Am J Epidemiol*. 1993 Oct 1; 138(7): P.482–491.
313. Woeber K.A. The year in review: The thyroid // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 131, №12. – P.959–962.
314. Wu HH, Rose C, Elsheikh TM. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An experience of 1,382 cases in a community practice setting with the implication for risk of neoplasm and risk of malignancy. *Diagn Cytopathol*. 2012 May; 40(5): P.399–403.
315. Xing M., Mambo E. et al. Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer // *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23. – P.7436–7440.

316. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, Yip L, Mian C, Vianello F, Tuttle RM, Robenshtok E, Fagin JA, Puxeddu E, Fugazzola L, Czarniecka A, Jarzab B, O'Neill CJ, Sywak MS, Lam AK, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, Nakayama H, Tufano RP, Pai SI, Zeiger MA, Westra WH, Clark DP, Clifton-Bligh R, Sidransky D, Ladenson PW, Sykorova V. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013 Apr 10; 309(14): P.1493–1501.
317. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, Carson KA, Vasko V, Larin A, Tallini G, Tolaney S, Holt EH, Hui P, Umbricht CB, Basaria S, Ewertz M, Tufano AP, Califano JA, Ringel MD, Zeiger MA, Sidransky D, Ladenson PW. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec; 90(12): P.6373–6379.
318. Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 May 28; 321(1): P.86–93.
319. Yeh M.W., Demircan O., Ituarte P., Clark O.H. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma//*Thyroid*. 2004. V.14. N.3. P.207–215.
320. Yuan WH, Chiou HJ, Chou YH, Hsu HC, Tiu CM, Cheng CY, Lee CH. Gray-scale and color Doppler ultrasonographic manifestations of papillary thyroid carcinoma: analysis of 51 cases. *Clin Imaging*. 2006 Nov-Dec; 30(6): P.394–401.
321. Zhao Y, Zhang Y, Liu XJ, Shi BY. Prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma and review of the literature. *Tumori*. 2012 Mar-Apr; 98(2): P.233–237.
322. Zhu W, Zhong M, Ai Z. Systematic Evaluation of Prophylactic Neck Dissection for the Treatment of Papillary Thyroid Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Sep;43(9): P.883–888.