Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

"Санкт-Петербургский государственный университет"

Направление "Медицина"

Кафедра факультетской хирургии

Допускается к защите

 Заведующий кафедрой

д.м.н., проф. Кащенко В.А.

« »\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ: ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ ПРИ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выполнила студентка

601 группы

Бороздина Софья Александровна

Научный руководитель

к.м.н., Семёнов Арсений Андреевич

Санкт-Петербург

2018 год

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Перечень условных обозначений и символов ................................................ 3

Введение ..............................................................................................................5

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Особенности гистологической классификации папиллярного рака щитовидной железы……………………..……………………………………..7

1.2 Диагностика дифференцированного рака щитовидной железы………………………………………………………………………….11

1.3Определение стадии рака щитовидной железы в соответствии с международной TNM классификацией...........................................................18

1.4Лечение папиллярной карциномы щитовидной железы………………22

1.5 Рецидив папиллярной карциномы щитовидной железы……………..24

Глава 2. Описание материала и методов исследования…………………..27

Глава 3. Результаты исследования ..................................................................39

Заключение ........................................................................................................53

Выводы ..............................................................................................................54

Список литературы ...........................................................................................55

Приложения ......................................................................................................61

#### ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ

ACR- TIRADS –American College of Radiology -Thyroid Imaging, Reporting and Data System

AJCC - American Joint Committe on Cancer

NCDB - National Cáncer Data Base

SEER - Survillance, Epidimiology and End ResultsВОЗ- Всемирная Организация Здравоохранения

 ДРЩЖ-дифференцированный рак щитовидной железы

ИМА- иммунометрический анализ

ЛД- лимфодиссекция

МРТ-магнитно-резонансная томография

ОЩЖ-околощитовидная железа

П-зГ-парез гортани

П-чГ-паралич гортани

ПГПТ-постоянный гипопаратиреоз

ПКЩЖ- папиллярная карцинома щитовидной железы

ПЭТ-ФДГ-позитронно-эмиссионная томография с фтродезоксиглюкозой

РИА- радиоиммунологический анализ

РЩЖ-рак щитовидной железы

США- Соединённые Штаты Америки

ТАБ-тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГПТ-транзиторный гипопаратиреоз

ТЭ-тиреоидэктомия

УЗИ-ультразвуковое исследование

ЩЖ-щитовидная железа

**ВВЕДЕНИЕ**

Узловые образования щитовидной железы – распространенная патология во всем мире. Узловые образования щитовидной железы чаще встречаются в группе лиц 20-74 лет с частотой 20-50% [1]. Количество случаев выявления ДРЩЖ заметно растет. Например, в США с 2009 по 2014 количество случаев возросло от 37000 до 63000 впервые выявленных случаев. [2] Папиллярный рак щитовидной железы является преобладающей формой у взрослых и детей. Количество вновь зарегистрированных случаев достигает 65 % в Ирландии, 86,2 % в Соединённых штатах Америки, 93% в Японии и в Республике Корея. В Соединённых Штатах Америки средний возраст пациентов с папиллярным раком щитовидной железы составляет 50 лет. Среди женщин эта патология встречается в три раза чаще, но это соотношение уменьшается с увеличением возраста пациентов. [3]

Среднегодовой прирост новых случаев папиллярного рака щитовидной железы в США составляет 13, 5 % на 100 000 населения. Заметный рост наблюдается с момента внедрения в клиническую практику технических методов визуализации высокого разрешения. В США количество случаев утроилось за последние 30 лет. Прогноз этого заболевания весьма благоприятный. Несмотря на увеличение количества случаев выявления папиллярнной карциномы щитовидной железы, смертность среди пациентов с этой патологией не растёт. По данным ВОЗ в период с 2003 по 2012 год смертность от патологии оставалась стабильной, а пятилетняя выживаемость составляла 97,9 %. [3] По обобщенным данным Американского объединённого комитета по раку 5-10 –летняя выживаемость при I и II стадиях рака ЩЖ составляет 97-100%. При III cтадии – 88-95%, при IV стадии 50-70%. [4]

Основным способом лечения является хирургический, заключающийся в геми- или тиреоидэктомии, в случае наличия региональных метастазов дополненной лимфодиссекций. Учитывая низкую смертность от папилляной карциномы щитовидной железы, важно обеспечить безопасное лечения. Самыми актуальными осложнениями оперативного лечения ПКЩЖ являются повреждение двигательных нервов и удаление паращитовидных желез. Снижение агрессивности оперативных вмешательств приведёт к уменьшению риска их осложнений, которые чаще возникают в группах рецидивного и агрессивного течения папиллярного рака щитовидной железы.

Учитывая выше сказанное, следует отметить, что показания к лимфодиссекции при операциях на щитовидной железе является актуальной темой для споров и рассуждений.

**Цель:** определить показания и объём профилактической лимфодиссекции при хирургическом лечении папиллярной карциномы щитовидной железы.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту развития рецидивов папиллярной карциномы щитовидной железы, тип и локализацию метастазов.

2. Выявить связь между частотой возникновения метастазов, рецидивов и клинико-морфологическими факторами.

3. Оценить вероятность возникновения осложнений от выполнения лимфодиссекции.

4. Сформулировать условия безопасного выполнения профилактической шейной лимфодиссекции

#### Глава 1. Обзор литературы.

**1.1. Особенности гистологической классификации папиллярного рака щитовидной железы.**

По данным ВОЗ в 2004 году традиционно выделяли четыре основных гистологических группы РЩЖ (папиллярный, фолликулярный, медулярный и анапластический) и около 9 реже встречающихся типов: низкодифференцированный, плоскоклеточный, мукоэпидермоидный, муцинозная карцинома, медулярная карцинома, и т.д. [3]. К высокодифференцированному РЩЖ относят папиллярный или фолликулярный гистологические типы, развивающиеся из А- и В-клеток [1, 2, 3]. Из двух последних типов наиболее часто встречается папиллярная карцинома, на ее долю приходится 50-80% всех злокачественных патологий щитовидной железы [5, 7].

Папиллярная карцинома - это дифференцированная злокачественная опухоль щитовидной железы, источником которой является фолликулярный эпителий. Микроскопически выделяют 2 признака: строение в форме сосочка и ядерные изменения. Cосочки состоят из фиброваскулярной ножки, покрытой эпителиальной выстилкой. Они могут быть длинными, прямыми или ветвящимися; организованными в параллельные, ограниченные группы; могут быть короткими и широкими, плотно расположенными. Однако опухоль редко состоит только из сосочков. Часто сосочки чередуются с неопластическими фолликулами, которые имеют похожие ядерные изменения.

Ядра клеток папиллярного рака щитовидной железы имеют характерные аномалии, которые могут быть разделены на три группы: ядра с измененными размером и формой, ядра с наличием дефектов в мембране, ядра с отличительными характеристиками хроматина. Псамомные тельца, встречающиеся в 54,4 % случаев и кальцификаты тоже относят к микроскопическим особенностям папиллярного рака. Нередко папиллярная карцинома имеет многофокусный рост, 20-80%.

В рамках гистологического типа выделяют морфологические варианты: папиллярный, фолликулярный, инкапсулированный, папиллярная микрокарцинома, колонно-клеточный (columnar cell), онкоцитарный вариант [3].

 Веретеноклеточный, Уортин-подобный вариант, высококклеточный (tall-cell), оксифильноклеточный, светлоклеточный, диффузнo-склерозированный, рак из клеток типа «шляпки гвоздей», решетоподобный гистологическиеварианты описаны в составе папиллярной карциномы в издании ВОЗ 2018 года, однако не приняты в его основную классификациюопухолей щитовидной железы. [3, 6, 7]

Фолликулярный вариант составляет примерно 18 % от всех гистологических типов и больше типичного ПРЩЖ склонен к экстратиреоидному распространению. Агрессивность его поведения обусловлена молекулярными особенностями: высокая экспрессия муцина I и матриксных металлпротеиназ, которые способствуют стромальной деградации и увеличивают инвазивный потенциал [7]. При фолликулярном варианте преобладает количество точечных BRAF-мутаций (около 77%) [8, 9].

О высококлеточном варианте впервые сообщили исследователи из США Вильям Хок и Бич Хазард в 1976 году [10, 11]. Он составляет от 3,8 % до 10,4 % всех папиллярных опухолей [3]. Для высококлеточного варианта рака щитовидной железы характерна высота клеток, которая вдвое превышает их ширину, эозинофилия клеток и гиперхромазия ядер. В отношении клинического течения этот вариант считают более агрессивным. Он более всех склонен к местным рецидивам [12].

Микроскопическими особенностями колонно-клеточного рака является чередование участков папиллярного строения с солидными, микрофолликулярными и криброзными полями. Этот вариант отличается еще более агрессивным течением, но мнения по поводу его особенности не однозначны [13].

Папиллярная карцинома реже представлена солидными или трабекулярными фокусами роста. Солидный вариант встречается у 1-3% взрослых с папиллярным раком щитовидной железы. Чаще встречается у молодых взрослых и пациентов, перенесших ионизирующее облучение. Этот гистологический вариант больше других ассоциируют с метастазированием в лёгкие и немного большей смертностью (около 10 %) среди взрослых. Солидный вариант нередко связывают с перестройкой RET/ PTC3 у пациентов детского возраста. Микроскопическими чертами солидного варианта являются его сходство с низкодифференцированной карциномой, но без ядерных особенностей папиллярного рака, заключающихся в некрозе или высокой митотической активности [2].

Диффузно-склерозированный вариант встречается с частотой 0,7%-5,3% и был впервые описан в 1985 году [13]. Этот гистологический вариант чаще диагностируют у молодых женщин 20-40 лет, а его особенностью считают большую предрасположенность к отдаленным метастазам в легкие. Клинически описываемый вариант представлен диффузно расположенными очагами уплотнения. Увеличение в сыворотке крови антител к ТГ и антимикросомальных антител создает клиническое сходство с тиреоидитом Хашимото [14]. Макроскопически этот вариант представлен диффузно расположенными включениями в одной доле или по всей железе. Микроскопически характеризуется участками склероза, множествеными псамомными тельцами. Опухолевые клетки имеют тенденцию к экстратиреоидному распространению, метатстатическому поражению лимфатических узлов. Безрецидивный период после оперативного лечения этого гистологического варианта папиллярного рака короткий. Однако благодаря молодому возрасту, в котором он возникает десятилетняя выживаемость при диффузно-склерозированном ПРЩЖ составляет 93% [10, 33]. Этот вариант считают опосредованным BRAF- и RET-мутациями [11].

Уортин-подобный вариант обычно ограничен и редко имеет капсулу, гистологическим строением напоминает опухоль Уортина, возникающую в слюнной железе. Опухолевые клетки, выстилающие сосочки, эозинофильные и крупные, а сердцевины сосочков содержат лимфоплазматический инфильтрат. Некоторые опухоли имеют в центре кисты. Часто при гистологическом исследовании операционного материала определяют участки хронического лимфацитарного тиреоидита, что могло послужить причиной для развития опухоли. Прогноз при этом гистологическом варианте похож на прогноз при обычном папиллярном раке ЩЖ [3].

Решетоподобный (криброформный) вариант впервые был описан Харачем и его соавторами в 1994 году в составе семейного адематозного полипоза и синдрома Гартнера. Среди женщин моложе 30 лет эта патология встречается чаще, соотношение количества женщин и мужчин всех возрастных групп равно 17:1 [7].

Объединённым американским комитетом по раку в соответствии с классификацией ВОЗ приняты гистологические варианты пипиллярной карциномы: папиллярная карцинома, папиллярная микрокарцинома, фолликулярный вариант, солидный вариант, светлоклеточный вариант*,* фолликулярная карцинома, инкапсулированный неинвазивный, минимально инвазивный, широкоинвазивная карцинома, Гюртле-клеточная карцинома ,плохо дифференцированная карцинома (используется для островковой карциномы как подтипа слабо дифференцированной) [5]

Опухоль может развиваться как в анатомически нормально расположенной опухоли, так и в эктопированной ткани щитовидной железы. Средний возраст выявления ПРЩЖ, учитывая статистические данные разных авторов, весьма вариабелен: от 33 до 44 лет, у пациентов старше 40 лет [4], от 27 до 53 лет [10] и т.д. Женщины страдают ПРЩЖ чаще мужчин: 5% женщин и 1% мужчин [1,8].

**1.2 Диагностика дифференцированного рака щитовидной железы.**

Чаще всего заболевание проявляется наличием узла - измененного участка в ткани щитовидной железы, реже наличием узла с увеличением лимфатических узлов шеи, иногда исключительно увеличением лимфатических узлов. В разных исследованиях средний размер узла указывают в пределах от 1см до 4 см. Опухоли меньше одного сантиметра в большинстве случаев имеют бессимптомное течение и обнаруживаются случайно с помощью инструментальных методов визуализации обычно при диагностике иных патологий [11]. Опухоль может быть полностью инкапсулирована, чаще опухоль частично ограничена капсулой или вовсе ее не имеет. У 20-30% пациентов определяются множественные опухолевые очаги, поражающие обе доли щитовидной железы. Возможно прорастание опухоли в соседние опухоли и ткани, чаще всего в мышцы, реже возвратный нерв, трахею.

Тенденция увеличения количества случаев заболевания дифференцированным раком щитовидной железы обусловлена не только воздействием правоцирующих факторов, но и развитием возможности ранней диагностики данной патологии.

При опросе пациента следует обратить внимание на возможное наличие родственников с патологией щитовидной железы, предшествующее облучение головы и шеи, особенно в детском возрасте, место проживание в зонах дефицита йода или технического радиоактивного излучения. Необходимым является уточнение темпа изменения размера опухоли и возможных жалоб на затруднение дыхания, глотания, болевых ощущений при изменении положения головы или прикосновении к пораженному органу.

В ходе осмотра обращают внимание на изменение формы шеи, состояние кожи над поверхностью предполагаемого образования, состояние поверхностных сосудов.

При пальпации оценивают локализацию, смещаемость, размер, консистенцию щитовидной железы, локализацию, количество, консистенцию и примерный размер и смещаемость узловых образований в пределах шеи. Помимо этого, пальпаторно оценивается и состояние регионарных лимфатических узлов, так как существует оккультный рак, клинически проявляющийся регионарными и реже гематогенными метастазами [14,15].

**Методы оценки распространенности рака щитовидной железы**

Для определения распространённости местной агрессии применяют

* Ультразвуковой исследование области шеи
* Магнитно-резонансная томография
* Бронхоскопия
* Фиброгастродуаденоскопия
* СКТ

Для выявления региональных метастазов

* Ультразвуковое исследование области шеи
* Тонкоигольную аспирационную биопсию лимфатических узлов шеи
* Компьютерная томография с боллюсным контрастированием
* Позитронно-эмиссионная томография

Для определения отдаленных метастазов

* Компьютерная томография
* Ультразвуковое исследование области предполагаемого метастазирования
* Магнитно-резонансная томография

Ультразвуковое исследование является наиболее распространенным методом визуализации узловых образований щитовидной железы. Этот метод наиболее безопасный и экономичный, полезный при диагностике всех патологий щитовидной железы, оценки послеоперационных изменений области шеи, имеет практическую ценность при выполнении тонкоигольной аспирационной биопсии [16]. Важное значение имеет возможность определять на ультразвуковом изображении признаки злокачественности опухоли, при помощи доплерного датчика оценивать васкуляризацию исследуемого объекта [17].

Существуют исследования, демонстрирующие некоторую взаимосвязь между ультразвуковым изображением и гистологическим вариантом папиллярного рака щитовидной железы [7]. Например, форма опухоли при фолликулярном варианте ПРЩЖ чаще овально-круглая, а при типичном варианте ПРЩЖ высота образования заметно превышает ширину. Более того, опухоли фолликулярного типа объединяет еще один ультразвуковой признак: гипоэхогенная окружность по наружному краю.

При высококлеточном варианте ПРЩЖ узлы представлены микродольчатыми гипоэхогенными солидными образованиями [15]. Практически во всех случаях в составе узлов есть микрокальцификаты, а опухоль выходит за границы щитовидной железы [7].

Сонографическое изображение диффузно-склерозированного варианта характеризуется выраженной гетерогенной твердой массой с рассеянными участками кальцификатов («снежная буря») и наличием метастазов в таковое при тиреоидите Хашимото [16].

Американским колледжем радиологии создана шкала оценки узловых образований щитовидной железы по отношению к степени их малигнизации- ACR- TIRADS (American College of Radiology Thyroid Imagine Reporting and Data System). По этой системе визуализируемое образование характеризуется по пяти параметрам (состав, эхогенность, форма, контур, очаги эхогенности) в каждом из которых узел оценивается с 0 до 3 баллов. При сумме баллов по каждому параметру равной трём (ТR 3) узел считают слегка подозрительным, 4-6 (TR4) – умеренно подозрительным, риск малигнизации от 5-10% до 80%, 7 и более (TR 5) - очень подозрительным, риск малигнизации 80%. В случае ТR 3 тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) рекомендована при размере узла 2,5 см и более, при TR 4, если размер узла 1,5 и более, при TR 5 ТАБ показана для размера от 1 см [20].

При TR 4б узел является гипо-, изо- или гиперэхогенным, с неровным контуром, без четкой границы с нормальной паренхимой, с микрокальцинатами, шейные лимфоузлы при этом структурно изменены или же узловое образование гипоэхогенное, без четкого контура, с микрокальцинатами, вертикально ориентированное, гиповаскуляризированное [18]. В этой группе степень малигнизации 90% [17].

В Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ВДРЩЖ у взрослых считаются подозрительными определённые признаки (оценивают в солидных узлах или в солидных участках узлов): гипоэхогенная солидная структура, неровный нечеткий полициклический контур, наличие микрокальцификатов, преобладание высоты узла над шириной [21].

Тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим гистологическим исследованием является весьма доступным, современным практически повсеместно применяемым инвазивным методом диагностики РЩЖ. ТАБ принята основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ и лимфатических узлов [19]. Тонкоигольная аспирационная биопсия выполняется предпочтительно под контролем ультразвукового датчика, но возможно ее выполнение на основании пальпаторных ощущений доктора. К сожалению, единогласно принятых показаний для выполнения ТАБ по отношению к размеру определяемого узлового образований нет. Учитывая результаты научных исследований последнего десятилетия, Российские клинические рекомендации, это малоинвазивное исследование следует проводит при размере опухоли больше 1 см. Исключением является отягощенный в отношении патологии щитовидной железы анамнез, подозрительная ультразвуковая картина, концентрация базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл, наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов, облучение головы и шеи в анамнезе, семейный анамнез, изменение структуры доброкачественных новообразований ЩЖ при диагностическом наблюдении [19]. Большинство учебных и рекомендательных пособий определяет до 95 % точности результатов заключения цитологического исследования, отводя 1-9 % на возможность получения ошибочных результатов, при соблюдении всех правил выполнения ТАБ. Однако существует клиническое исследование, в котором сравнивались результаты цитологического исследования аспирационного материала и данные гистологического исследования операционного материала. Авторы указывают наличие 20% ложноположительных результатов цитологического исследовании [22].

Общепринятой для цитологического заключения является классификация Bethesda (The Bethesda Reporting, принятая не конференции Национального института рака 22-23 октября 2007 года в городе Бетесда (США, Мэриленд). В пересмотренном в 2017 году варианте классификации существуют следующие категории:

I. Недиагносцируемый пунктат

* только кистозная жидкость
* практически бесклеточный образец
* другое (загрязнение кровью, свернувшийся артефакт и т.п.)

II. Доброкачественный

* соответствие доброкачественному фолликулярному узлу
* соответствует лимфоцитарному тиреоидиту Хашимото в соответствующем клиническом контексте
* соответствует гранулематозному (подострому) тиреоидиту
* другое

III. Атипия неопределённого значения или фолликулярные изменения неопределенного значения

IV. Фолликулярная опухоль (неоплазия) или подозрение на опухоль фолликулярного эпителия

V. Подозрение на рак

* подозрение на папиллярную карциному
* подозрение на фолликулярную карциному
* подозрение на метастазы в щитовидной железе
* подозрение на лимфому
* другое

VI. Рак

* папиллярный рак щитовидной железы
* низкодифференцированная карцинома
* медулярный рак
* недифференцированная (анапластическая карцинома)
* плоскоклеточный рак
* смешанный рак
* метастазы в щитовидную железу
* Неходжкинская лимфома
* Другое [23]

Компьютерная томография активно применяется для определения степени инвазии опухоли щитовидной железы в окружающие ткани и органы, обнаруженную при ультразвуковом исследовании. Компьютерная томография с контрастированием актуальна в определении метастазов в региональные лимфатические узлы при наличии данных об их поражении. Использование МРТ позволяет исследовать пациентов с эктопированной ЩЖ или с анатомическими особенностями шеи. Более того оценка состояния паратрахеальных лимфатических узлов, которые не всегда доступны визуализации при УЗИ, становится максимально возможной [24]. Существуют клинические исследования, направленные на поиск особенностей МРТ-изображения при злокачественных образованиях ЩЖ. По результатам этих исследований злокачественные образования имеют нечеткие и неровные контуры (75-80%), однако оставшаяся часть образований была сходна с доброкачественными и имела четкие и ровные контуры, что подчеркивает неоднозначность и ненадежность результатов. Структура злокачественных образований всеми авторами определяется неоднородной с гипо- или гипер-интенсивными участками. [25,26]

AJCC (American Joint Committe on Cancer) определяет компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию, как дополнительные методы исследования пациентов с клиническими признаками прогрессирования рака ЩЖ такие, как локальная инвазия первичной опухоли, метастатическое поражение лимфатических узлов, признаки отдаленных метастазов или при анапластическом раке ЩЖ. ФДГ-ПЭТ не рекомендована рутинно, а в случаях первоначального стадирования, подозрениях на наличие отдаленных метастазов, при плохо дифференцированных опухолевых образованиях, анапластическом раке ЩЖ [5].

**1.3Определение стадии рака щитовидной железы в соответствии с международной TNM- классификацией.**

Объединенным американским комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) для рака ЩЖ, так же как и для злокачественных образований других тканей и органов, сформирована TNM – классификация, основанная на трех описательных пунктах новообразования : Т (Tumor – с лат. опухоль) отражает размер опухоли и ее распространенность по отношению к окружающим тканям и органам, N (nodule-с лат. узелок)-метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, M (μεταστασις –с греч. перемещение) - показатель, отражающий наличие отделённых метастазов в ткани и органы. Предоперационное стадирование рака ЩЖ осуществляется на основании ультразвукового исследования области шеи [24]. Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ и лимфатических узлов по мнению авторов восьмого издания руководства по стадированию рака необходима для окончательного диагноза и планирования хирургического лечения.

В восьмом пересмотренном издании рекомендаций Объединённого американского комитета по раку от 2017 года представлена изменённая по сравнению с предыдущим годом TNM - классификация (AJCC 2017). Категории и критерии представлены в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 1

Критерии для определения категории Т

|  |  |
| --- | --- |
| Т-категория | Т-критерии |
| Тх | первичная опухоль не может быть оценена |
| Т0 | нет данных о первичной опухоли |
| Т1 | опухоль <2 см в наибольшем измерении, ограничена тканью ЩЖ |
| Т1а | опухоль ≤ 1 см в наибольшем измерении, ограничена тканью ЩЖ |
| Т1b | опухоль >1 см, но ≤ 2 см в наибольшем измерении, ограничена тканью ЩЖ |
| Т2 | опухоль>2 см, но ≤ 4 см в наибольшем измерении, ограничена тканью ЩЖ |
| Т3 | опухоль >4 см или распространена за пределы ЩЖ |
| Т3а | опухоль >4 см в наибольшем измерении и не выходит за пределы ткани ЩЖ |
| Т3b | опухоль с обширным распространением за пределы ЩЖ только на среднюю группу подподъязычных мышц любого размера |
| T4 | опухоль с широким экстратиреоидным распространением |
| Т4а | умеренное прогрессирование, опухоль любого размера с экстратиреоидным распространением в окружающие ткани шеи, включая подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод и возвратный гортанный нерв |
| Т4b | очень распространенная опухоль любого размера с направлением роста в сторону позвоночнику, крупным кровеносным сосудам шеи, с вторжением в предпозвоночную фасцию или закрытие просвета сонной артерии, сосудов средостения  |

Таблица 2

Критерии для определения категории N

|  |  |
| --- | --- |
| N-категория | N -критерии |
| Nx | региональные лимфатические узлы не могут быть оценены |
| N0 | нет доказательств метастазирования в региональные ЛУ |
| N0а | гистологическое подтверждение доброкачественности одного или нескольких ЛУ |
| N0b | нет радиологических или клинических данных метастазировании опухоли в региональные ЛУ |
| N1 | наличие метастазов в региональные ЛУ |
| N1а | метастазирование опухоли в ЛУ VI или VII группы ( претрахеальные, паратрахеальные или преларингеальные, или в верхнее средостение). Это может быть моно- и билатерльное распространение |
| N1b | одно- или двустороннее распространение на ипси-или контрлатеральные ЛУ I, II, III, IV, V уровней или на ретрофарингеальные ЛУ |

Таблица 3

Критерии для определения категории М

|  |  |
| --- | --- |
| М0 | нет отдалённых метастазов |
| М1 | отдалённые метастазы есть |

[5]

Определение стадии ДРЩЖ производят на основании вышеописанных параметров с учётом клинических данных, хирургического описания, результатов гистологического заключения хирургически резецированного образца. В 8-ом издании данные о минимальном экстратиреоидном распространении, выявленном только при гистологическом исследовании и не определяющееся клинически, не оказывает влияния при стадировании. Экстратиреоиидный рост, определяющийся с исполльзованием лучевых методов диагностики или интраоперационно определяет класс Т3b (экстратиреоидное распространение с вовлечением только коротких мышц шеи. Класс Т4а подразумевает экстратиреоидное распространение на подкожные мягкие ткани, глотку, трахею, пищевод, мышцы шеи, возвратный нерв, Т4b-поражение опухолью превертебральной фасции или прорастание сонных артерий или сосудов средостения). Учитывая снижение выживаемости, ассоциированной с экстратиреоидным распространением опухоли, авторы рекомендаций пациентам старше 55 лет с классом Т3b определяют II стадию рака ЩЖ, с Т4а-стадию III, а с классом Т4b- стадию IV. Для стадирования «любой N» подразумевает pN0, pN1, cN0 или cN1. Патологическое подтверждение статуса ЛУ не требуется для стадирования. Субклиническая cN0 и малочисленная cN1 имеют малое прогоностическое значение, а исходы близки исходам pN0. Полная оценка N- и M-статусов может быть выполнена после хирургического лечения при выполнений радиойодабляции для групп высокого риска или по значению тиреоглобулина для групп низкого риска. Согласно правилам Америанского общества онкологов, формальная стадия определяется в течение четырёх месяцев наблюдения и со временем не меняется, даже при прогресситровании опухолевого процесса. Авторами рекомендаций определены две возрастные группы: пациенты моложе 55 лет и пациенты от 55 и выше [5].

Результаты исследований, основанные на наборах данных SEER (Survillance, Epidimiology and End Results) и NCDB (National Cáncer Data Base), дали убедительные доказательства того, что наличие метастазов в лимфатических узлах у пациентов моложе 45 лет при постановке диагноза оказывает статистически значимое влияние на общую выживаемость. Статистически значимое прогоностическое влияние на выживаемость оказывает установленный уровень N I у пожилых пациентов при Т4a, T4b или M1 [5].

Рост выявления новых случаев папиллярного рака щитовидной железы и его гистологические и клинические особенности требуют постоянного статистического мониторинга и пересмотров TNM – классификации. Этот факт наглядно демонстрирует результат сравнения этой классификации в изданиях ВОЗ 2004 и 2017 годов.

В 2004 году категории Т1 соответствовала опухоль 2 см и менее в наибольшем измерении, не выходящая за пределы щитовидной железы. В новой классификации категория Т имеет подгруппы: Т1а-опухоль ≤ 1 см в наибольшем измерении, ограничена тканью ЩЖ; Т1b- опухоль ≥1 см, но ≤ 2 см в наибольшем измерении, ограничена тканью ЩЖ. В категории Т3 в 2004 году описывается образование более 4 см к минимальной экстратиреоидной инвазией, в версии 2017 года определена подгруппы Т3а (опухоль ≥ 4 см в наибольшем измерении и не выходит за пределы ткани ЩЖ), и Т3b (опухоль с обширным распространением за пределы ЩЖ только на среднюю группу подподъязычных мышц любого размера). В связи с указанными выше коррективами критерии стадирования тоже отличны. Стадия IV a в 2004 году определялась при категории Т4а N0 M0. В современной системе III стадии соответствует Т4а любой N M0, а IVA стадия папиллярного рака щитовидной определяется при Т4b любом N M0. В поздней обсуждаемой классификации существовала стадия IV C, устанавливаемая при любом Т любом N M1, теперь это критерии стадии IVb [1,3].

**1.4. Лечение папиллярной карциномы щитовидной железы**

Основным методом лечения папиллярной карциномы щитовидной железы определён хирургический.

Если размер опухоли меньше 2 см, не имеет экстратиреоидного распространения и метастазов в лимфатические узлы, то достаточным объёмом хирургического лечения будет являться гемитиреоидэктомия. Этого вида оперативного вмешательства достаточно при унифокальной внутритиреоидальной карциноме, при отсутствии в анамнезе облучения головы и шеи, при клинически не выявленных метастазах в лимфатических узлах [1].

При размере опухоли от 1 см до 4 см без экстратиреоидного распространения и метастазов в региональные лимфатические узлы показана как тиреоидэктомия так гемитиреиодэктомия. Гемитиреоидэктомия допускается к выполнению пациентам группы низкого риска (отсутствие семейного анамнеза ПРЖЩ, отсутствие облучения головы и шеи в анамнезе) или в случае, если в послеоперационном периоде не планируется РЙТ [1, 2].

При размере опухоли больше 4 см, c экстратиреоидным ростом или метастазами в региональные лимфатические узлы или отдалёнными метастазами, то хирургическое лечение должно заключаться в тиреоидэктомии.

Тиреоидэктомия может быть дополнена лимфодиссекцией. Профилактическая лимфодиссекция центральной зоны может быть выполнена пациентам с папиллярной карциномой ЩЖ и клинически не пораженными метастазами лимфатическими узлами этой группы. При распространённой форме T3 и T4, клинически поражённых латеральных лимфатических узлах профилактическая центральная лимфодиссекция рекомендована к выполнению [19, 35].

Лимфатические узлы II-V группы удаляют в случае их метастатического поражения [19].

**1.5. Рецидив папиллярной карциномы щитовидной железы**

Диагностика ДРЩЖ, возможность точного определения гистологического типа, широкий спектр тактик лечения имеют весьма успешное применение и воплощение в современных медицинских учреждениях всего мира, однако проблема возникновения рецидива все же существует. Ее актуальность подчеркивает частота публикаций в международных европейских и американских научно-медицинских журналах статей о попытках выявления факторов риска развития ДРЩЖ. Разумеется, выполнение радикального лечения любой патологии – цель каждого доктора. К сожалению, в области онкологии это трудно достижимая задача. В частности, в отношении профилактики развития рецидива ДРЩЖ пока нет повсеместно принятой и эффективной шкалы оценки рисков.

Фактором, который повышает риск развития рецидива является пожилой возраст пациентов. Существует мнение, что пациенты в возрасте старше 65 лет имеют больший потенциал к развитию рецидива [27], другие авторы считают, что пациенты от 60 лет требуют более агрессивной тактики лечения и повышенного послеоперационного контроля [28]. Китайские исследователи пришли ко мнению, что возраст повышенного контроля начинается с 50 лет , а кто-то и вовсе считает возраст старше 45 важным прогностическим фактором в развитии рецидивов ПРЩЖ [29]. Объединённым Американским обществом по раку 55 лет –возраст, определяющий стадию и влияющий на прогноз течения заболевания [5].

Гендерная принадлежность достаточно часто заявляется авторами в начале исследований, как фактор, оказывающий влияние на развитие рецидива, но результаты статистического подсчета в отдельных группах весьма отличны. В выборке одних авторов ПРЩЖ чаще страдают женщины[27]*,* у других же статистика указывает на большую склонность папиллярной карциномы к рецидивированию у мужчин [29,30]. Все же большинство авторов сходится на мнении, что пол не следует расценивать в качестве прогностического фактора [31].

Размер обнаруженной опухоли всегда принимается во внимание исследователями. Если размер папиллярной карциномы меньше 1 см, ее определяют, как микрокарциному. В случае, когда опухоль в момент ее обнаружения имеет размер более 1см, вероятность развития рецидива заболевания увеличивается прямопропорционально [3]. Вполне логичной кажется и немного иная закономерность. Хорошо прослеживается положительная корреляция между степенью распространенности процесса (стадией в соответствии с международной классификации TNM) и вероятностью развития рецидива. При Т1-Т3 стадиях прослеживается пятилетняя выживаемость, а в некоторых случаях и более долгий послеоперационный срок без рецидивов ПРЩЖ [3]. Стадия Т4 с наличием отдаленных метастазов значительно увеличивают возможность возникновения рецидива. Корреляция отрицательная между степенью риска развития рецидива и сроком от момента выполнения оперативного лечения ПРЩЖ до обнаружения нового опухолевого образования [27, 30].

Некоторые авторы находят связь между тактикой лечения ПРЩЖ и возникновением его рецидива. Ретроспективный анализ анамнеза пациентов позволяет найти связь между объемом оперативного лечения и наличием рецидива в анамнезе. Очевидно, чем агрессивнее тактика лечения, тем более распространенный процесс. Чем более распространен процесс, тем хуже прогноз. В случае отсутствия данных о наличии региональных и отдаленных метастазов авторы сходятся на мнении, что выполнение тотальной или субтотальной тиреоидэктомии более эффективно в отношении профилактики рецидива, чем гемитиреоидэктомия 36].

Способом профилактики рецидивов может быть дополнение тиреоидэктомии лимфодиссекцией. Существуют данные об обнаружении микрометастазов в лимфатических узлах, удаленных с целью профилактики. Это количество достигает 50 % от всего операционного материала, полученного в рамках уже проведенного эксперимента

#### Глава 2. Описание материалов и методов

**2.1. Характеристика больных**

В исследование были включены пациенты в количестве 1381, госпитализированные в период c 2006 года по 2015 год на отделение Эндокринологии и Эндокринной хирургии Университетской клиники СПбГУ КВМТ им. Н.И. Пирогова (Университетская клиника СПбГУ) для оперативного лечения папиллярного рака щитовидной железы и/ или его рецидива. Обязательным условием выборки было наличие у пациентов более двух госпитализаций, включающих оперативное вмешательство, по поводу рецидива рака в анамнезе с временным интервалом больше 6 месяцев.

В исследуемой группе состояло 1219 женщин и 162 мужчины. Средний возраст среди мужчин составил 48, 24± 14, 16, женщин – 48,24 ±14,07*.* Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем обследуемым после сбора анамнестических данных перед операцией выполняли клинико-лабораторное обследование, рутинное для данной категории больных, УЗИ щитовидной железы и области шеи на УЗ-аппарате pro Focus фирмы «BK-Medical» (Нидерланды) линейным датчиком 38 мм, работающий с частотой 12 МГц.

Тонкоигольную аспирационную биопсию проводили пациентам с подозрительными узлами. ТАБ выполнялась под контролем УЗ-аппарата pro Focus фирмы «BK-Medical».

Цитологическое исследование проводилось после высушивания и рутинного окрашивания методом Романовского-Майн-Грюнвальда-Гимзе.

Все пациенты были разделены на две группы с учетом объёма оперативного лечения. 1108 (80,23 %) пациентам была проведена только тиреоидэктомия (группа 1), 273 (19,77 %) пациентов перенесли хирургическое лечение в объёме тиреоидэктомии, дополненной центральной или боковой лимфодиссекцией (группа 2).

Региональный рецидив определили у 20 (1,84 %) пациентов после тиреоидэктомии без лимфодиссекции и у 15 (5,49 %) пациентов после тиреоидэктомии, дополненной центральной или центральной и боковой лимфодиссекцией. Распределение пациентов по группам в зависимости от объема оперативного лечения и возникновения рецидива представлено на рисунке 1.

Рисунок 1- Распределение пациентов по объёму оперативного лечения и возникновению рецидива папиллярной рака щитовидной железы.

Распределение пациентов по возрастам в группах представлено на рисунке 2. В группе 1 средний возраст пациентов без рецидива папиллярной карциномы ЩЖ составил 49,03± 13, 72 лет, у пациентов с рецидивом ПКЩЖ этой же группы – 47,59± 19,2 лет. В группе 2 возраст выявления ПКЩЖ среди пациентов без рецидива составил 45,3±42, у пациентов с рецидивом исследуемой патологии 45,3 ±14,42.

Рисунок 2- Средний возраст пациентов на момент выявления папиллярного рака ЩЖ среди групп с разными тактиками оперативного лечения.

Среди пациентов, перенесших только тиреоидэктомию и не имеющих рецидива, женщин 974 (89,52 %) со средним возрастом 48, 24 ± 14, 16, а мужчин – 114 (10,48 %) в среднем возрасте 48,27 ± 14,07

Средний размер опухолевого образования в группе 1 составил 1,5 ± 1,0 см, у пациентов из группы 2 аналогично- 1,5 ± 1,2 см

**2.2. Методы диагностики**.

**Лабораторное исследование**

Тиреоглобулин - гликозилированный, растворимый в воде йодопротеин. Молекулярный вес тиреоглобулина около 660 000 Дальтон. Этот гликопротеин синтезируется в тиреоцитах и составляет основную массу коллоида фолликулов щитовидной железы, являясь предшественником в синтезе тиреоидных гомонов. Около 10 % всего тиреоглобулина в организме поступает в кровоток. [43] Уровень этого белка определяется объёмом гормонально активной щитовидной железы, наличием воспаления или повреждения ткани щитовидной железы, уровнем стимулирующего влияния на рецепторы тиреотропного гормона тиреоидных клеток (тиреотропным гормоном, хорионическим гормоном или антителами к рецепторам ТТГ). При нормальном уровне ТТГ (0,6 -3,8 мк/ МЕмл методом РИА, 0,24-2,9 мкМЕ/ мл методом ИФ) 1 грамм тиреоидной ткани высвобождает 1 нг/мл ТГ. [43]

Повышение уровня тиреоглобулина – неспецифический признак нарушения функции щитовидной железы. Оно может быть связано с наличием гипертиреоза, тиреоидита, нетоксического зоба, карциномы щитовидной железы. Основная цель определения тиреоглобулина сыворотки крови – послеоперационный мониторинг состояния пациентов с опухолью щитовидной железы. Его повышение – свидетельство об остатке тиреодной ткани в ложе, процедиве метастазов.

Концентрация циркулирующего в периферической крови тиреоглобулина в норме определена диапазоном от 2 до 60 нг/мл (РИА-метод), верхняя граница корректируется процессором анализатора. [44]

Уровень тиреоглобулина сыворотки крови определяется в рутинной практике при помощи радиоиммунологического анализа и иммунометрического анализа, которые могут быть изотопными (иммунорадиометрическими) и неизотопными (чаще хемолюминесцентными).

В лаборатории Университетской клиники СПбГУ (ФГБУ «СПМЦ» Минздрава России) определение биохимических показателей производилось посредством автоматизированной системы (Abbot – Architect System), созданной для выполнения хемолюминисцентного иммуноанализа на микрочастицах и для количественного определения уровня заданных параметров ( Т3, св. Т3, Т4, св. Т4, ТТГ, Антитела к тиреоглобулину и тиреоглобулин)

**Методика выполнения ультразвукового исследования щитовидной железы**.

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

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось при положении пациентов полулёжа с умеренно запрокинутой головой. При проведении процедуры последовательно выполнялись этапы: обзорная часть, определение объёма щитовидной железы, выявление дополнительных образований и их оценка, исследование смежных с щитовидной железой областей.

Обзорная часть включает сканирование щитовидной железы в продольных и поперечных проекциях с оценкой расположения исследуемого органа, эхогенности ткани щитовидной железы, выявления в структуре ткани узловых образований.

Исследование начиналось с нижней поперечной позиции, располагающейся примерно на 1 см выше ярёмной вырезки. В этой позиции, изменяя угол наклона, доктор осматривает нижние трети долей (области 3 и 6), средние трети долей (области 2 и 5) и области типичной локализации нижних паращитовидных желёз ( области 8 и 9). Затем датчик следует сместить в среднюю поперечную проекцию и исследовать раздельно правую и левую верхние (1 и 4) трети, и из одного положения средние, нижние трети долей щитовидной железы и её перешеек. Картирование областей и пример расположения датчика в нижней поперечной позиции представлены на рисунке 3.1. На рисунке 3.2 графическое изображение исследуемых областей и средняя поперечная позиция датчика

 

Рисунок 3.1. Фронтальный вид Рисунок 3.2. Боковой вид средней

нижней поперечной проекции поперечной проекции

Далее производят исследование в продольных проекциях, устанавливая датчик вдоль длинной оси доли щитовидной железы примерно под углом 300  к срединной линии шеи. Методом перемещения датчика в медиальном, латеральном, верхнем и нижнем направлениям исследуют весь объём доли. Графическое изображение картирования области шеи и продольной проекции датчика изображено на рисунке 4.



Рисунок 4. Верхняя и нижняя продольные позиции ультразвукового датчика

При выявлении узловых образований оценивались следующие ультразвуковые параметры: количество узлов, их размер, форма (соотношение поперечного и передне-заднего размеров), эхогенность (гипер-, изо-, гипоэхогенный), структура (кистозная, солидная, смешанная), наличие кальцинатов, края (ровные, неровные), наличие ободка Хало, наличие кровотока в узловом образовании.

После проводится исследование областей региональных лимфатических узлов ЩЖ (пре-, паратрахеальных, ярёмных). Исследование осуществляется в продольных и поперечных срезах, вдоль кивательных мыщц сверху вниз. Для визуализации этих зон пациенту необходимо повернуть голову в сторону, противоположную от исследуемой.

**Методика выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии**.

Пункционная биопсия проводится для извлечения образца ткани с целью цитологического его исследования, чтобы с максимальной точностью определить его структуру и тип патологически развивающихся клеток.

ТАБ выполняли в процедурном кабинете под контролем аппарата Minifocus 1402 с линейным датчиком (6-12 МГц); для пункции использовали одноразовые иглы 21G, длиной 3,5 см.

Положение пациента полусидя с слегка запрокинутой кзади головой. Перед выполнением передняя поверхность шеи обрабатывалась антисептиком. Процедуру проводили без применения местной анестезии. ТАБ проводилась в случае выявления подозрительных узлов. Узел пунктировался из двух точек. При наличии нескольких узлов, удовлетворяющих вышеописанным требования, пунктировали каждый. Ультразвуковой контроли сопровождал этапы пункции и аспирации участка ткани ЩЖ. Графическое расположение сонографического датчика и аспирационной иглы изображено на рисунке 5.



Рисунок 5. ТАБ под контролем УЗИ.

Полученные образцы ткани фиксировали естественным высушиванием на предметные стёкла. Перед гистологическим исследованием препараты окрашивались методом Майн-Грюнвальда-Гимзе, а при повторных исследованиях - по Папаникалау.

В лаборатории морфологических исследований НУМДЦ проводили цитологическое исследование аспирационного материала посредством световой микроскопии. В случае подозрения на злокачественный характер клеток в препарате, его исследовали двое морфологов.

**2.3. Методы лечения.**

**Методика выполнения тиреоидэктомии.**

Пациент находился под эндотрахеальным наркозом на спине с умеренно запрокинутой назад головой. Разрез кожи длиной 1,5-2 см в горизонтальном направлении выполнялся по средней линии шеи на 2-4 см выше уровня рукоятки грудины (разрез по Кохеру). Разделение коротких мышц шеи по белой линии производилось с помощью электрокоагуляции. Далее вводилось 2 крючка Фарабефа таким образом, чтобы вышележащие разделённые ткани не препятствовали работе с нижележащими слоями: латеральный ретрактор отводил короткие мышцы шеи в латеральном направлении, а медиальный –ткань щитовидной железы в медиальном. С помощью данных манипуляций формировалось рабочее пространство. Графическое изображение позиции ретракторов изображено на рисунках 4 и 5.

 

Рисунок 6. Разделение коротких мышц Рисунок 7. Формирование

шеи при помощи крючков рабочего пространства

Следующий шаг - пересечение боковой вены ЩЖ, после чего выполняли скелетирование и пересечение сосудов верхнего полюса ЩЖ. Далее мобилизировали верхний полюс ЩЖ до уровня расположения верхней ОЩЖ и с помощью интраоперационного монитора у нижнего полюса доли выделяли возвратный гортанный нерв, после чего визуализировали и мобилизовали нижнюю ОЩЖ. Затем пересекали перешеек ЩЖ гармоническим скальпелем, удерживая верхний полюс выделяемой доли клеммой Аллиса, выводили его на поверхность операционной раны. При помощи гармонического скальпеля выделяли и удаляли пирамидальную долю щитовидной железы (в случае ее наличия). Под контролем состояния возвратного гортанного нерва и других ОЩЖ постепенно мобилизировали ЩЖ и выводили ее в рану. Нижнюю щитовидную артерию клипировали в месте входа ее в ткань, листки связки Берри пересекали при помощи биполярной коагуляции. Затем описанные этапы выполняли с другой стороны на оставшейся доле щитовидной железы. После тиреоидэктомии производили контроль гемостаза и послойно ушивали рану наглухо. Ушивание кожи выполняли косметическим швом Холстеда мононитью или заменяли этот метод закрытия раны использованием цианакрилатного клея Ethicon Dermabond.

**Методика выполнения тиреоидэктомии, дополненной лимфодиссекцией шеи.**

В мировой практике используют картирование лимфатических узлов шеи по VI уровням Роббинса, принятое Американским объединенным комитетом по изучению злокачественных опухолей (American Joint Committee on Cancer, AJCC) и Американской академией оториноларингологии и хирургии головы и шеи (American Academy of Otorhinolaryngology — Head and Neck Surgery, AAOHNS) в 2001 году. Графическое изображение уровней Роббинса представлено на рисунке 6.



Рисунок 8. Уровни лимфатических узлов шеи по Роббинсу (2001 г.)

Для описываемого оперативного лечения был использован доступ с помощью физиологического разреза по Мак-Фи на 2-4 см выше рукоядки грудины. Длина разреза составляла от 7 до 12 см с учетом комплекции пациента и объема планируемой лимфодиссекции. Разрез выполнялся в проекции щитовидной железы и продлевался дугообразно в верхнем направлении до заднего края кивательной мышцы. Графическое изображение данного доступа изображено на рисунке 7.



Рисунок 9. Разрез кожи по Мак-Фи.

Боковая лимфодиссекция шеи подразумевает фасциально футлярное иссечение клетчатки шеи с лимфатическими узлами II A, III, IV, VB уровней, с обеспечением целостности основных нервных структур (добавочного, диафрагмального, блуждающего нервов) и сосудов (сонной артерии, внутренней ярёмной вены). Центральная лимфодиссекция определяет удаление претрахеальных и паратрахеальных лимфатических узлов ( VI уровень) и преларенгеальных (Дельфиана).

Для удаления лимфатических узлов шеи II-IV групп обнажают край трапециевидной мышцы, выделяют клетчатку бокового треугольника шеи. Над ключицей при этом перевязывают и пересекают поперечную артерию лопатки. Выделение клетчатки в нижнем углу производят над корешками плечевого сплетения, не повреждая их. Выделенную клетчатку вывихивают под край грудино-ключично-сосцевидной мышцы и в нижнем углу выделяют из сосудистого фасциального футляра внутреннюю яремную вену. Клетчатку и лимфатические узлы вдоль внутренней яремной вены выделяют снизу вверх до заднего брюшка двубрюшной мышцы.

Продвигаясь вверх по переднему краю грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, достигают заднего брюшка двубрюшной мышцы. Тупое разделение этих мышц делает доступным для иссечения II уровня лимфатических узлов, в норме разделенных добавочным нервом на переднюю (II A) и заднюю (II B) группы.

Во время выполнения всех этапов мобилизации и удаления щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов шеи принимались меры по обеспечению сохранности околощитовидных желёз и ветвей двигательных нервов.

Для оценки отдаленных результатов лечения использовали данные исследования тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину, УЗИ шеи УЗ-аппарата Minifocus 1402 фирмы «BK-Medical». Определение уровней тиреоглобулина выполняли с помощью использования автоматического иммунохимического анализатора LIAISON DiaSorin (Италия) с 2011 по 2014 год и иммунохимического анализатора Access/UniCel DxI в 2015 году

#### Глава 3. Результаты исследования

**Решение задачи 1.**

Региональный рецидив был выявлен у 20-2,06% пациентов после тиреоидэктомии без лимфодиссекции - группа1 и у 15-6,3% пациентов после тиреоидэктомии, дополненной центральной или боковой лимфодиссекцией – группа 2. Различия статистически достоверны (p=0,01), но выполнение лимфодиссекции шеи у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы не уменьшает вероятность регионарного рецидива, так как процент рецидивов в группе пациентов, перенесших профилактическую лимфодиссекцию, в 3 раза превышает процент рецидивов у пациентов, которым лимфодиссекция выполнена не была.

В 1 группе у пациентов без лимфодиссекции рецидив в среднем возникал через 3.74.±6,07 Срок возникновения рецидива в группе 2 равен 1.71±2,63 года. Различия между сроками возникновения рецидива в группах статистически достоверны (p=0,02), то есть у пациентов, которым была выполнена тиреоидэктомия с шейной лимфодиссекцией, регионарный рецидив возникал в более ранний срок после операции, что возможно связано с более агрессивным течением онкологическго процесса у этих пациентов. Графическое изображение взаимоотношения количественного состава выделенных групп и сроков возникновения рецидивов представлено на рисунке 10.



Рисунок 10. Срок развития рецидива в группах с разным объёмом оперативного лечения.

Зависимости между полом, возрастом пациентов и частотой рецидивов в обеих группах не выявлено (p=0,12; p=0,43)

У пациентов, перенесших оперативное лечение в связи с рецидивом, была проанализирована распространённость ПРЩЖ с определением групп ЛУ, поражённых метастазами. В группе 1 (ТЭ при первой госпитализации) центральная клетчатка была поражена у 12 человек, боковая клетчатка - у 8 человек, что составляет 1,08 % и 0,72 % соответственно от всех пациентов, перенёсших только ТЭ. В группе 2 (при первой госпитализации ТЭ с ЛД) рецидив возникал в центральной клетчатке у 4 пациентов, в боковой у 11, что составляет 1, 46% и 4,02 % соответственно от всей группы. При повторной госпитализации у 10 человек рецидив возникал в той области, где оперативное вмешательство уже выполнялось. У оставшихся 5 человек рецидив возник во II-IV группах ЛУ шеи, где хирургическое лечение не выполнялось, что составляет 1,83 % от всей группы. У пациентов с рецидивом, которым не выполнялась лимфодиссекция, рецидив в центральной клетчатке случался достоверно чаще (р= 0,03).

**Решение задачи 2.**

В соответствии с восьмым пересмотром TNM-классификации ВОЗ каждому из пациентов была определена стадия рака ЩЖ.

С целью оценки возможности использовать 8 пересмотр TNM-классификации для определения вероятности метастазирования папиллярной карциномы щитовидной железы в регионарные лимфатические узлы все пациенты были разделены на группы в соответствии с критерием Т (Т1а, Т1b, T2, T3a, T3b, T4a, T4ab). Пациенты в каждой из групп были разделены по принципу наличия метастазов перед первым хирургическим лечением.

Количественный состав групп представлен в таблице 4.

Таблица 4

Распределение пациентов по Т-критерию ТNM-классификации 2017 г.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Т1а549 ч | Т1b589 ч | T2197 ч | T3a20 ч | T3b13 ч | Т4а10 ч | Т4b3 ч |
| Доля от всех | 39,75% | 42,65% | 14,27 % | 1,4% | 0,94% | 0,72% | 0,22% |
| Есть мтс | 57 | 101 | 50 | 9 | 3 | 3 | 2 |
| Есть мтс, % | 10,38 % | 17,14 % | 25,38% | 45 % | 23,07 % | 30% | 66,67% |
| Доля от всех,% | 4,13% | 7,31 % | 3, 62% | 0,65 | 0,23 | 0,23 | 0,14 |

При степени Т1а вероятность развития рецидива 10, 3%, Т1b - 17,14 %, Т2 - 25,38%, T3a - 45 %, T3b - 30%, Т4b - 66,67%.

 На основании анализа данных, представленных таблице 4, следует, что с увеличением степени Т возрастает вероятность наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах. Однако непрерывная тенденция увеличения вероятности прослеживается от Т1а до Т3а. С появлением критерия инвазии опухоли в окружающие ткани и органы (Т3b), вероятность снижается, возможно, за счёт меньших размеров опухоли, а затем продолжает нарастать с увеличением степени. Тем не менее различия в сформированных группах статистически достоверны (p<0,01). Динамика изменения вероятности отражена на рисунке 11.

Рисунок 11. Разделение пациентов с наличием метастазов по критериям категории Т TNM-классификации 2017 года.

Для сравнения аналогичное распределение пациентов (таблица 5) и анализ полученных результатов были проведены в рамках критериев седьмого пересмотра TNM-классификации 2004 года.

Таблица 5

Распределение пациентов по Т-критерию ТNM-классификации 2004 г.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | T1a312 | T1b185 | T2147 | T3724 | T4a10 | T4b3 |
| Доля от всех, % | 22,60% | 13,40 % | 10,64 % | 52,42% | 0,72% | 0,22% |
| Есть мтс, человек | 20 | 10 | 16 | 186 | 3 | 2 |
| Есть мтс, % | 6,4 % | 5,4 % | 10, 88% | 25,7% | 30 % | 66,67% |
| Доля от всех, % | 1,4% | 0,7% | 1,16% | 13,47% | 0,22% | 0,15% |

Вероятность наличия появления метастазов при T1a - 6,4 %, T1b -15,4%, T2-10, 88%. T3- 25,7%, T4a -30 %, T4b - 66,67%. По результатам этого распределения можно отметить, что вероятность наличия региональных метастазов непрерывно растёт с увеличением степени категории Т. В группах разница статистически достоверна (p <0,01). Графическое изображение изменения вероятности развития рецидива при каждой степени категории Т изображено на рисунке 12.

Рисунок 12.1. Разделение пациентов с наличием метастазов по критериям категории Т TNM-классификации 2004 года.

Рисунок 12.2. Частота метастазов в группах по критерию Т- TNM-классификации 2004 года.

При сравнении результатов непараметрических тестов Х2 , выполненных для каждого из двух распределений пациентов по категории Т было отмечено, что классификация TNM 2004 (X 2 = 90,81) лучше предсказывает вероятность метастазирования, чем ТNM-классификация 2017 года (X 2 = 45,79). Полученные нами результаты соответствуют предназначению 7-го издания системы AJCC/ TNM, оптимизированного для прогнозирования рецидива заболевания [14].

Для определения зависимости риска наличия метастазов или возникновения рецидива от диаметра все пациенты были разделены на 4 группы :1-ая- пациенты с размером опухоли меньше или равной 1 см (T1a), 2-ая группа- пациенты с размером опухоли больше 1 до 2 см включительно (T1b), 3-я группа- пациенты с размером опухоли больше 2см до 4 см включительно (T2), 4-ая-группа-пациенты с опухолью размером больше 4 см (T3a). В каждой из групп было определено количество пациентов, имеющих и не имеющих метастазы в региональные лимфатические узлы, пациенты, с выявленным рецидивом папиллярной карциномы и без рецидива исследуемого заболевания.

Распределение пациентов по описанным группам представлено в таблице 6.

Таблица 6

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | d ≤1554 человек | 1 <d ≤2595 человек | 2 <d ≤4207 человек | d> 425 человек |
| Есть рецидив, человек | 14  | 12 | 9 | 0 |
| Есть рецидив, % | (2,52 %) | (2,01%) | (4,34 %) | (0 %) |
| Есть метастазы, человек | 59  | 104  | 57  | 7  |
| Есть метастазы, % | (10,65%) | (17,84 %) | (27,54%) | (28%) |

Разница в группах по отношению к рецидиву оказалась статистически незначимой (р=0,26). Следовательно, оценить вероятность рецидива, на основании только размера опухоли представляется невозможным.

Вероятность наличия метастазов в региональных лимфатических узлах возрастает вместе с увеличением размера опухоли. При наибольшем диаметре опухоли менее 1 см вероятность наличия метастазов 10,65 %, при диаметре от 1 до 2 см – 17, 84%, при диаметре от 2 см до 4 см вероятность метастазирования опухоли 27, 54 %, а при размере опухоли более 4 см – 28 %. Разница в сформированных по размеру папиллярной карциномы группах по отношению к наличию региональных метастазов статистически значима (р<0,01). При увеличении размера первичной опухоли, увеличивается частота выявления метастазов. При этом не растет вероятность выявления рецидива.

Графическое изображение взаимосвязи размера опухоли и вероятности обнаружения метастазов изображено на рисунке 12.

Рисунок 13. Частота наличия метастазов и возникновения рецидивов в группах с разными диаметрами опухоли.

По результатам гистологического заключения операционного материала все пациенты были разделены на группы. Долевое соотношение групп представлено на рисунке 14.

Рисунок 14. Распределение пациентов по гистологичским вариантам папиллярной карциномы.

В каждой группе были выделены пациенты с наличием метастазов папиллярной карциномы в региональные лимфатические узлы и без них, пациенты с выявленным рецидивом заболевания и без него. Возможность прогнозирования рецидива и метастаза на основании данных о гистологическом типе опухоли была проанализирована при помощи расчёта критерия Пирсона. Статистически значимой взаимосвязи между определёнными показателями в описанных группах выявлено не было. Количественное распределение пациентов по группам описано в таблице 7.

Таблица 7

Частота регионарных метастазов и рецидивов в зависимости от морфологического строения опухоли.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Папиллярная карцинома | Солидный вариант | Фолликулярный вариант | Высококлеточный вариант | Склерозированный вариант | Столбчатоклеточный вариант | Уортинг-клеточный вариант | Низкодифференцированный вариант | Плоскоклеточ-ный вариант | Смешанный вариант | В-клеточный вариант |
| Количество пациентов | 614 | 6 | 320 | 81 | 8 | 5 | 7 | 1 | 2 | 9 | 336 |
| Есть метастазы | 106-17,26% | 0-0% | 39-12,19% | 21-25,92% | 1-12,5% | 0-0 % | 3-42,85% | 0-0% | 1-50% | 0-0 % | 54-16,07% |
| Нет метастазов | 508- | 6 | 281 | 60 | 7 | 5 | 4 | 1 | 1 | 9 | 282 |
| Есть реци-див | 20-3,26 % | 0-0% | 2-0,63% | 5-6,17% | 0-0% | 0-0% | 1-14,28% | 0-0% | 0-0% | 0-0% | 7-2,08% |
| Нет реци-Дива | 594 | 6 | 318 | 76 | 8 | 5 | 6 | 1 | 5 | 7 | 329 |

Наиболее многочисленными были группы следующих гистологических вариантов: типичный, фолликулярный, высококлеточный, В-клеточный. Фолликулярный, высококлеточный, В-клеточный были попарно сравнены с типичным вариантом папиллярной карциномы на предмет частоты наличия метастазов и возникновения рецидивов.

При высококлеточном варианте метастазы в окружающей клетчатке выявлялись чаще, разница в группах статистически достоверна (р<0,03), что определяет высоклеточный вариант папиллярной карциномы наиболее агрессивным по течению. При фолликулярном варианте папиллярной карциномы рецидивы возникали достоверно реже (р < 0, 003).

На основании гистологических заключений исследования операционного материала все пациенты были разделены на две группы в соответствии с наличием инвазии опухоли щитовидной железы в капсулу щитовидной железы. В каждой группе было определено количество пациентов, имеющих метастазы в региональных лимфатических узлах шеи и не имеющих их, пациенты, у которых был выявлен рецидив папиллярного рака щитовидной железы и нет. Учитывая результаты статистического анализа, можно утверждать, что инвазия капсулы является значимым фактором риска появления метастазов опухоли и развития ее рецидива после хирургического лечения (р<0,03 и р<0,0005 соответственно). Количественная характеристика оцениваемых факторов в группах отражена в таблице 8. Графическое изображение на рисунке 14.

Таблица 8

Частота метастазов и рецидивов в зависимости от инвазии капсулы

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Инвазия капсулы757 | Без инвазии капсулы624 |
| Есть метастазы | 82  | 42 |
| Есть метастазы, % | 10,83 % | 6,73% |
| Есть рецидив | 30 | 5 |
| Есть рецидив, % | 3,96 % | 0,8 % |

Рисунок 15. Оценка рисков метастазов и рецидивов опухоли в связи с инвазией капсулы щитовидной железы у пациентов с ПРЩЖ.

**Решение задачи 3**

Группы пациентов, перенёсших разный объём хирургического лечения были проанализированы на предмет наличия послеоперационных осложнений (парез гортани, паралич гортани, транзиторный гипопаратиреоз, постоянный гипопаратиреоз ) в зависимости от объёма оперативного лечения. У пациентов, которым была выполнена тиреоидэктомия, дополненная лимфодиссекцией, описанные осложнения возникали в 24,5 %, а в группе пациентов, перенёсших только тиреоидэктомия – у 12, 5%. Разница в группах статистически достоверна.

Частота осложнений после выполнения лимфодиссекции в 2 раза выше, чем без ее выполнения.

В группе 2 (ТЭ с ЛД) парез гортани возник у 25 (9,16%) человек, паралич гортани (П-чГ) – у 5 (1,83%), транзиторный гипопаратиреоз – у 35 человек (12,82 %), постоянный гипопаратиреоз установлен у 2 человек ( 0,7%). В группе 1 (ТЭ) у 47 (4.24 %) пациентов возник парез гортани (П-зГ), у 9 (0,81%) –паралич гортани, у 80 (7,2 %) пациентов возник транзиторный гипопаратиреоз (ТГПТ), у 3 (0,27%) пациентов гипопаратиреоз определён постоянным (ПГПТ). Вышеописанные данные представлены в таблице 4. Графическое изображение процентного соотношения в группе представлено на рисунке 11.

В группе пациентов, перенёсших тиреоидэктомию с лимфодиссекицей, парез, паралич гортани и транзиторный гипопаратиреоз возникали чаще, чем у пациентов, перенесших только тиреоидэктомию (р=0,001; р=0,02; р=0,002). Разница в выявлении постоянного гипопаратиреоза статистически не достоверна.

Таблица 4

Возникновение послеоперационных осложнений у пациентов с ПРЩЖ, перенесших разные объёмы хирургического лечения

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ТЭ+ ЛД | ТЭ |
| Всего пациентов | 273 человека | 1108 человек |
| П-зГ | 25 (9,16%) | 47 (4.24 %) |
| П-чГ | 5 (1,83%) | 9 (0,81%) |
| ТГПГ | 35 (12,82 %) | 80 (7,2 %) |
| ПГПГ | 2 (0,7%) | 3 (0, 27%) |

 Рисунок 11. Долевое соотношение пациентов с послеоперационными осложнениями в группах 1 и 2

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В результате проведённой работы нам удалось выполнить поставленные задачи.

В ходе выполнения работы были проанализированы варианты клинического течения ПКЩЖ при разных тактиках хирургического лечения. Была определена частота развития рецидивов в двух выделенных группах.

Нам удалось определить факторы, влияющие на характер распространённости папиллярного рака щитовидной железы и на возникновение рецидива опухоли.

По результатам исследования были оценены риски послеоперационных осложнений при разных объёмах хирургического лечения для оценки необходимости выбора определённой тактики лечения.

Проведя анализ полученных результатов, мы определили оптимизированный вариант хирургического лечения относительно определённых клинических проявлений болезни.

**ВЫВОДЫ**

1. Частота рецидивов после операции по поводу папиллярной карциномы щитовидной железы составила 2,5 %. Рецидивы обусловлены лимфогенными метастазами, чаще поражающими ЛУ центральной клетчатки.

2. Факторами, увеличивающими вероятность возникновения рецидива, определены наличие лимфогенных метастазов при первой госпитализации, размер опухоли 2-4 см, высококлеточный вариант папиллярной карциномы, инвазия капсулы щитовидной железы. Факторами, снижающими риск возникновения рецидива, определены размер опухоли более 4 см, фолликулярный вариант папиллярной карциномы.

3.Выполнение лимфодиссекции при ПК ЩЖ достоверно увеличивает частоту послеоперационных осложнений.

4.Профилактическую центральную лимфодиссекцию целесообразно выполнять при опухолях не больше 4 см, при которых планируется выполнение гемитиреоидэктомии. Не смотря на выполненную лечебную лимфодиссекцию, пациентам требуется более внимательное и длительное наблюдение.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. DeLelis 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 2017.

2. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer 2015

3. Ji Hyun Lee /Sonographic and Cytopathologic Correlation of Papillary Thyroid Carcinoma Variants// Ji Hyun Lee, Jung Hee Shin, Hyun-Woo Lee, Young Lyun/ [Journal of Ultrasound in Medicine](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/%28ISSN%291550-9613)/ [Volume 34, Issue 1](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jum.2015.34.issue-1/issuetoc), Version of Record online: 1 JAN 2015

4. American Joint Committee on cancer 2017. Cancer Staging Manual. Eighth Edition.-2017.-P.873-891

5. Ziv Gil, M.D., Ph.D. and Sagit Zolotov, M.D. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: An Ongoing Process // Rambam Maimonides Medical Journal.- January 2016.-N.1.-P.1-9

6. A. Lewinski. Thiroid Carcinoma: Diagnostic and Therapeutic Approach; Genetic Beckground (review) //A. Lewinski,T. Ferenc, S. Sporny, B. Jarzab/Endocrine Regulations, 2000.- N. 34.-P. 99- 113

7. Тимофеева Н.И. Современный алгоритм дифференциальной диагностики и оптимизация тактики хирургического лечения у больных с узловыми образованиями щитовидной железы: автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук (14.00.27)/ Тимофеева Наталья Игоревна ; Санкт-Петербургский Государственный Университет.- Санкт-Петербург, 2007.- 26 с.

8. DeLelis 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 2017.

9. Vickery AL Jr, Papillary carcinoma.// Carcangiu ML, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M./ Seminaris in Diagnostic Pathology, 1985.- N.2.- P. 290–100.

6. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. / П.О. Румянцев [и др.];- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 448 с.: ил.

7. Николаев А.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия: учебник.- М.: 2007.-784 с. ил.

9. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака щитовидной железы. Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России/ Алиева С.Б. и др.- Москва.-2014.-27 с.

10. А. В. Бурьян. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике рака щитовидной железы// Бурьян А.В., Винник Ю.А. / Украинский радиологический журнал, 2015.- Т. ХХIІІ. Вып.2.- С. 34-37

11.Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. /Endocrine**-**Related Cancer, 2005. N. 12.- P.245–262.

12. Choi YJ. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: sonographic and clinical findings.// Choi YJ. Shin JH, Kim JH, Jung SL, Son EJ, Oh YL./ Ultrasound Med, 2011.- N. 30.- P.853–858

13. Fujimoto Y. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: clinical importance, surgical treatment, and follow-up study.// Fujimoto Y. , Obara T, Ito Y, Kodama T, Aiba M, Yamaguchi K./ Cancer,1990.- N. 66. -P.2306– 2312.

14. Тhyroid Disease Manager©. 2018

15. Ziv Gil, M.D., Ph.D. and Sagit Zolotov, M.D. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: An Ongoing Process // Rambam Maimonides Medical Journal.- January 2016.-N.1.-P.1-9

16. Dr.Ali Nyyef. The Role of Fnac in Diagnosis of Papillary Carcenoma of Thyroid// Dr.Ali Nyyef, Dr.Alaa Jamel Hassan, Dr.Rasha Kussai Aljaoha/ IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.-Volume 6, Issue 1.- March-April 2013.-Р. 7-13

17. Christopher S Hollebeak, Melissa M Boltz, Eric W Schaefer, Brian D Saunders and David Goldenberg. Recurrence of differentiated thyroid cancer in the elderly // European Journal of Endocrinology.-2013.-N.168.-P. 549-556

18. А.Д. Зубов. THIRADS: ультразвуковая классификация узлов щитовидной железы// А.Д. Зубов, Ю.Э. Чирков, С.И. Чередниченко, Д.М. Губанов/ Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение. УДК 616.441:514-8

19. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Абросимов А.Ю., Поляков В.Г., Мудунов А.М., Подвязников С.О., Романов И.С., Поляков А.П., Слепцов И.В., Черников Р.А., Воробьев С.Л., Фадеев В.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №1. – С. 6–27. doi: 10.14341/serg201716-27

20. Franklin N. Tessler, MD, CD. ACR Thyroid Imagine, Reporting and Data System (TI-RADS) White Paper of the ACR TI-RADS Committee// Franklin N. Tessler, MD, CDWilliam D. Middletton, MD, Edward G. Grant, MD/ Journal of American College of Radiology, May 2017.-N.5-P. 587-595

21. Harach HR. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm// Harach HR. Williams GT, Williams ED/ Histopathology, 1994.-N. 25.- P.549–561.

22. Kazaure HS. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. //Kazaure HS. Roman SA, Sosa JA/ Annals of Surgical Oncology,2012.-N.19.-P.1874–1880

23. Edmund S. Cibas, MD. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopatology // Edmund S. Cibas, MD, Syed Z., Ali, MD./ Journal of the American Society of Cythopatology, 2017.- N.6.-P. 217-222

24. Leonidas Duntas, Brigitte Maria Grab-Duntas. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer// Hellenic Journal of Nuclear Medicine, September - December 2006.- P. 156-162

25. Фролова И.Г. Диагностика рака щитовидной железы с применением высокопольной магнитно-резонансной томографии// Чойнзонов Е.Л, Боберь Е.Е., Быстрова Н.Ю., Мухамедов М.Р., Величко С.А./ Сибирский онкологический журнал, 2013.- № 4 (58).- С. 31-35

26. William A. Hawk. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid// William A. Hawk, J. Beach Hazard/ Cleveland Clinic Quartely Journal, 1976.- N.4.- P. 207-216

27. Feng-Hsuan Liu, Sheng-Fong Kuo, Chuen Hsueh, Tzu-Chieh Chao, Jen-Der Lin,. Postoperative Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma With Lymph Node Metastasis// Journal of Surgical Oncology.- 2015.-N.112.-P. 149–154

28. Jolanta Krajewska. Ongoing risk stratification for differentiated thyroid cancer (DTC) — stimulated serum thyroglobulin (Tg) before radioiodine (RAI) ablation, the most potent risk factor of cancer recurrence in M0 patients. // Endokrynologia Polska.-2016.-N.1.- P.2-11.

29. Tom Edward Ngo Lo, Abigail Uy Canto, Patricia Deanna D. Maningat. Risk Factors for Recurrence in Filipinos with Well-Differentiated Thyroid Cancer / Endocrinology Metabolism, 2015.- N.30.-P. 543-550

30. Клинические рекомендации. Рак щитовидной железы. /Министерство здравоохранения Российской Федерации. Год утверждения 2017.

31. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. /Endocrine**-**Related Cancer, 2005. N. 12.- P.245–262.

32. А. В. Бурьян. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике рака щитовидной железы// Бурьян А.В., Винник Ю.А. / Украинский радиологический журнал, 2015.- Т. ХХIІІ. Вып.2.- С. 34-37

33. Sheu SY. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: lack of BRAF mutation but occurrence of RET/PTC rearrangements.// Sheu SY. Schwertheim S, Worm K, Grabellus F, Schmid KW./ Modern patology,2007.- N.20.-P.779– 787.

34. Yoshifumi Noda. MRI of the Thyroid for Differential Diagnosis of Benign Thyroid Nodules and Papillary Carcinomas// Yoshifumi Noda, Masayuki Kanematsu1, Satoshi Goshima, Hiroshi Kondo, Haruo Watanabe, Hiroshi Kawada and Kyongtae T. Bae/ American Journal of Rentgenology: 204, March 2015.-P. 332-335

35. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Национальные клинические рекомендации, принятые на XI Российском онкологическом конгрессе и VI Всероссийском тиреоидологическом конгрессе// Эндокринная хирургия.- Москва.- Типография «O-Print».-2008 г.- N.1(2).- 3-5с.

36. Dr.Ali Nyyef. The Role of Fnac in Diagnosis of Papillary Carcenoma of Thyroid// Dr.Ali Nyyef, Dr.Alaa Jamel Hassan, Dr.Rasha Kussai Aljaoha/ IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.-Volume 6, Issue 1.- March-April 2013.-Р. 7-13

37. Wei Zhang, De Jiao, Baoguo Liu, Shanping Sun. Analysis of Risk Factors Contributing to Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in Chinese Patients Who Underwent Total Thyroidectomy// Med Scient Monitor, 2016.-N. 22.-P. 1274-1279

38. Sheu SY. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: lack of BRAF mutation but occurrence of RET/PTC rearrangements.// Sheu SY. Schwertheim S, Worm K, Grabellus F, Schmid KW./ Modern patology,2007.- N.20.-P.779– 787.

39. Sami Tannouri, David Goldenberg. Recurrent differentiated Thyroid cancer //J Curr Surg and Elmer Press.-2012.- N2 (3).-P.73-80

40. Dr. Ali Nyyef. The Role of Fnac in Diagnosis of Papillary Carcinoma of Thyroid// Dr. Ali Nyyef, Dr.Alaa Jamel Hassan, Dr.Rasha Kussai Aljaoha/ IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.-Volume 6, Issue 1.- March-April 2013.-Р. 7-13

41.R Michael Tuttle. The Updated AJCC/TNM Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer 8th edition): What changed and why?// Michael Tuttle, Bryan Haugen, and Nancy D. Perrier / Thyroid, 2017.- №27 (6). P:751-756

#### 42. Е.М Паршков. Опухолевые маркёры в диагностике, оценке эффективности лечения и послеоперационном мониторинге больных раком щитовидной железы. // Е.М Паршков, И. В. Чебортаева, Н.В. Севреская/ Медицинский радиологический научный центр РАМН.- Обнинск, 2012 г.- 19 с.

#### 43. И. М. Скударнова. Гормоны щитовидной железы. Информационно-методическое пособие. // И. М. Скударнова , Н.В. Соболева, Н. В. Мычка / ЗАО «Вектор-Бест».- Кольцово: ЗАО «Вектор-Бест», 2006 г.- 32 с.

44**.**  [Grogan RH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grogan%20RH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24075674). A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up// [Grogan RH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grogan%20RH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24075674)1, [Kaplan SP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kaplan%20SP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24075674), [Cao H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cao%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24075674), [Weiss RE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Weiss%20RE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24075674), [Degroot LJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Degroot%20LJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24075674), [Simon CA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Simon%20CA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24075674), [Embia OM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Embia%20OM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24075674), [Angelos P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Angelos%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24075674), [Kaplan EL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kaplan%20EL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24075674), [Schechter RB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schechter%20RB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24075674)./Surgery,2013.- N.6.- P. 1436-1446

#### Электронные ресурсы

#### 46. <https://www.cancer.gov/types/thyroid>

 **ПРИЛОЖЕНИЯ**

**Приложение 1.**

Список печатных работ

1. Семёнов А.А., Бороздина А.А. «Влияние лимфодиссекции шеи при папиллярной карциноме щитовидной железы на вероятность регионарного рецидива» // Фундаментальная наука и клиническая медицина: Тезисы XX Международной медикобиологической конференции молодых исследователей. — СПб.: Издво СПбГУ, 2017. — С. 172-173.

2. Arseny Semenov, Sofia Borozdina , Roman Chernikov, Viktor Makarin, Prof. Ilya Sleptsov , Igor Chinchuk, Konstantin Novokshonov, Julia Karelina , Anna Uspenskaya, Nataly Timofeeva , Elisey Fedorov , Yuiy Malugov , Prof. Aleksandr Bubnov , Prof. Yuriy Fedotov «How does neck dissection affect local recurrence in PTC»// 3d World Congress of Thyroid Cancer/ Boston, Massachusetts, July25-30, 2017