Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации

На правах рукописи

Рябченко
Евгений Викторович

Персонализированный подход к лечению рака щитовидной железы при наличии аутоиммунного тиреоидита

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Алиев Вячеслав Афандиевич

Москва — 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОПУХОЛЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПРИЗНАКАМИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 16

1.1 Рак щитовидной железы: распространенность и современная классификация 16

1.2 Основные направления лечения рака щитовидной железы 20

1.3 Мультимодальный подход и таргетная терапия рака щитовидной железы 22

1.4 Патогенетические взаимодействия при раке щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита 23

1.5 Роль лимфоцитарной инфильтрации при злокачественных новообразованиях щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита 32

1.6 Влияние тиреоидита Хашимото на диагностику и лечение узловых образований щитовидной железы 35

1.7 Факторы прогноза при раке щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом 44

1.8 Интраоперационный нейромониторинг как основа «безопасной хирургии» при лечении опухолей щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита 52

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 58

2.1 Организация и этапы исследования (дизайн работы) 58

2.2 Методы клинико-диагностического обследования пациентов 70

2.3 Методы лечения пациентов, включенных в исследование 76

2.4 Статистическая обработка результатов исследования 78

ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМИ ТИРЕОПАТИЯМИ 80

3.1 Анализ результатов диагностики узловых форм зоба 80

3.2 Результаты молекулярно-генетического исследования ткани узлов щитовидной железы 85

3.3 Эффективность диагностики сочетанной патологии щитовидной железы с помощью цитологического, гистологического и молекулярно-генетического методов 88

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 91

4.1 Ретроспективный анализ результатов хирургического лечения заболеваний щитовидной железы 91
4.1.1 Динамика частоты осложнений хирургического лечения 91
4.1.2 Результаты оперативного лечения рака щитовидной железы 92
4.2 Результаты хирургического лечения опухолей щитовидной железы в сочетании с хроническим аутоиммунным тиреоидитом 98
4.3 Результаты выявления узловых образований и хирургического лечения пациентов с болезнью Грейвса 109
4.4 Результаты поиска значимых факторов выявления рака щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса 118
4.5 Использование нейромониторинга возвратных гортанных нервов при операциях по поводу рака щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом 121
ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ 135
5.1 Клиническая характеристика пациентов с раком щитовидной железы и тиреоидитом Хашимото 135
5.2 Сравнительное изучение клинико-патологических и лабораторных характеристик пациентов с РЩЖ при наличии и отсутствии аутоиммунного тиреоидита 137
5.3 Сравнительная оценка клинико-патологических и лабораторных характеристик пациентов с РЩЖ при наличии одно- и мультифокальной опухоли 141
5.4 Сравнительная оценка клинико-патологических характеристик пациентов с метастазами в лимфатические узлы рака щитовидной железы в зависимости наличия тиреоидита Хашимото 143
5.5 Поиск значимых факторов прогноза метастазирования в центральные и латеральные лимфатические узлы у пациентов с карциномой щитовидной железы с тиреоидитом Хашимото (результаты многофакторного регрессионного анализа) 145
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ 154
6.1 Клинико-патологические характеристики пациентов с раком щитовидной железы и тиреоидитом Хашимото в зависимости от объема хирургического вмешательства 154
6.2 Осложнения хирургического лечения опухолей щитовидной железы 159
6.3 Исходы хирургического лечения пациентов с раком щитовидной железы в зависимости от наличия аутоиммунного тиреоидита и объема хирургического вмешательства 160

6.4 Результаты поиска факторов риска рецидивов опухоли после хирургического лечения у пациентов с раком щитовидной железы при наличии и отсутствии тиреоидита Хашимото 162
6.5 Выживаемость пациентов при раке щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита 164
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 167
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 201
ВЫВОДЫ 204
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 209
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 212
ПРИЛОЖЕНИЕ А 252

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Рак щитовидной железы (РЩЖ) – наиболее распространенное эндокринное злокачественное новообразование. В мире ежегодно регистрируется все большее количество новых случаев этой опухоли, преимущественно у женщин [4, 119, 145, 313, 358]. В мире каждый год фиксируют 567 233 новых случая РЩЖ и 41 071 связанных с ним летальных исходов [14, 156]. В последние десятилетия частота встречаемости этой формы рака в большинстве регионов существенно возросла. На вероятность ее возникновения, судя по всему, влияют такие факторы, как раса, воздействие радиации и половая принадлежность [248].

По данным специалистов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди подтипов РЩЖ наиболее распространенной является папиллярная карцинома щитовидной железы (ПКЩЖ) [356], на которую приходится около 75-80 % случаев этой опухоли, далее по частоте следуют фолликулярная, медуллярная и анапластическая карцинома [333, 355].

Несмотря на значительный рост заболеваемости РЩЖ, уровень смертности при этом неуклонно снижается, главным образом благодаря совершенствованию методов диагностики и лечения этой опухоли [158, 315].

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) входит в число наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний (по различным оценкам им страдает около 5 % населения земного шара), причем, болезни Грейвса и Хашимото по праву являются самыми частыми его формами [62, 178]. Вместе с тем, нельзя забывать и о других, деструктивных видах этой патологии, к которым, в частности, относят бессимптомный и послеродовой тиреоидит. Клинически повреждение щитовидной железы собственными иммунными клетками чаще всего проявляется гипотиреоидизмом [12, 17, 83].

В настоящее время широкий интерес специалистов вызывает сочетание злокачественного поражения ткани щитовидной железы (ЩЖ) и АИТ. Данные о частоте подобного сочетания широко варьируют, сообщают об уровнях от 0,3 до

38 %, чаще совместные проявления этих патологий наблюдаются у женщин [32, 214, 314].

Как АИТ - болезнь Хашимото, так и РЩЖ, характеризуются высокой распространенностью, ряд исследователей считают, что эти заболевания могут характеризоваться патогенетической взаимообусловленностью [55, 74, 83, 330]. Дискутируется положение о том, что возникновение новообразования является своего рода реакцией на наличие тиреоидита Хашимото (ТХ) либо ТХ является обязательным условием злокачественного поражения ЩЖ [23, 304]. При этом в настоящее время отсутствует единое мнение об оптимальной хирургической тактике при опухолевых образованиях ЩЖ в сочетании с АИТ.

Одной из актуальных нерешенных проблем тиреоидологии в последние годы является вопрос о клинической значимости микрокарцином ЩЖ и необходимости их хирургического лечения. Наличие или отсутствие статистически значимых различий по распространенности микрокарцином при эу- и гипертиреоидных состояниях является важным критерием оценки роли изменений гормонального статуса в развитии и дальнейшем течении РЩЖ [14, 32, 201]. В актуальных публикациях наряду с термином «микрокарцинома» различных вариантах течения заболевания часто встречаются термины «инциденталома», «оккультный рак», «латентный рак», «скрытый рак», при этом ряд исследователей, отступая от классификации ВОЗ, квалифицирует микрокарциномы как опухоли размером <1,5 см [50]. Распространенность микрокарцином в общей популяции варьирует в широких пределах – 0,1 до 42,8 % [113, 199].

При РЩЖ идентифицирована мутация гена *RET,* расположенного на хромосоме 10q11.2, кодирующей трансмембранную рецепторную тирозинкиназу [56, 91]. В то же время доказана связь между наличием указанной мутации и возникновением ТХ [115, 147]. Это позволяет некоторым авторам выдвинуть предположение о том, что мутация гена *RET* может провоцировать возникновение РЩЖ у пациентов с аутоиммунным ее поражением, что требует проведения углубленных исследований в этом направлении [31, 299].

Было высказано предположение, что сывороточные уровни тиреотропного

гормона (ТТГ) могут играть важную роль в патогенезе сочетанного развития обсуждаемых патологических состояний. Имеются предположения о том, что повышенный уровень ТТГ в сыворотке крови может быть фактором риска возникновения РЩЖ, поскольку оказывает трофический эффект на фолликулярные клетки [10, 26, 315].

Степень разработанности темы исследования. На данный момент нерешенным остается вопрос о степени агрессивности при сочетанном течении патологического процесса при АИТ и ЩЖ [64, 110, 214]. Ряд авторов отмечают, что ТХ является «предопухолевым» патологическим состоянием, которое может легко эволюционировать до неоплазии. Известно, что опухолевые клетки способны активировать иммунную систему, в частности врожденный иммунный ответ, изменения которого могут приводить к развитию аутоиммунных процессов, приводящих в свою очередь к сдвигам механизмов антинеопластического иммунного ответа [149, 284].

Нерешенным остается также вопрос о гипотетической взаимосвязи патогенеза диффузного токсического зоба (ДТЗ) и РЩЖ: развилось ли злокачественное образование независимо от патологии ЩЖ или опухоль возникла как вторичное заболевание на фоне уже существующей болезни Грейвса (БГ) [118, 292].

Общепризнанно, что оперативное вмешательство на аутоиммунно-измененном органе представляет большой риск, в значительной мере обусловленный рядом технических сложностей, в частности, проблемами визуализации и выделения возвратного гортанного нерва (ВГН), а также трудностями визуализации околощитовидных желез, особенностями кровоснабжения данного участка. Последнее может стать причиной появления одностороннего или двустороннего пареза или паралича гортани [27, 297].

При первичном хирургическом вмешательстве при АИТ частота травматизации железы составляет 0,5-23 % [207, 260]. В случае повторного хирургического вмешательства этот риск возрастает до 62 %. Вышеуказанные показатели обусловлены существованием неспецифического воспалительного

перипроцесса в окружающих железу тканях [17]. По этой причине практически невозможно осуществить визуализацию и выделение из области оперативного вмешательства возвратного гортанного нерва (ВГН) и околощитовидных желез на стороне поражения. Полная или частичная потеря голоса происходит из-за нарушения функции нерва при одностороннем парезе. Также из-за этого могут возникнуть нарушения дыхания. При двустороннем парезе ВГН нарушаются функции дыхания и глотания, что может потребовать выполнения трахеостомии [5]. Таким образом, сложности профилактики повреждений ВГН обоснованно являются предметом внимания специалистов.

Таким образом, на сегодняшний день в отечественной медицине отсутствует единое мнение об оптимальной хирургической тактике при опухолевых образованиях ЩЖ в сочетании с АИТ [24, 40, 274]. Остается нерешенным вопрос выбора оптимального метода хирургического лечения при сочетании обсуждаемых патологий ЩЖ, сроков его проведения и объема.

Разработка концепции лечения РЩЖ на фоне АИТ должна базироваться на современных представлениях о патобиохимических, иммунологических и молекулярно-генетических механизмах патогенеза опухолей этих заболеваний. Внедрение в клиническую практику системы ведения данной категории пациентов, а также апробация этой системы в реальной клинической практике, позволят наметить пути решения важнейших медико-социальных проблем: снижения смертности и частоты осложнений пациентов с заболеваниями щитовидной железы.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных раком щитовидной железы при наличии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы на основании разработки и внедрения алгоритмов персонифицированного подхода к выбору лечебной тактики.

Задачи исследования:

1. Определить диагностические характеристики цитологического, патогистологического и молекулярно-генетического методов исследования узловых образований щитовидной железы у пациентов с аутоиммунным

тиреоидитом.

2. Оценить характеристики риска развития рака щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса.

3. Изучить особенности и определить прогностические факторы метастазирования высокодифференцированного рака щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите в регионарные лимфатические узлы.

4. Определить значимость уровня антител к тиреопероксидазе в качестве фактора прогноза мультифокальной карциномы щитовидной железы и метастазирования у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

5. Оценить частоту осложнений и рецидивов злокачественных новообразований щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита в зависимости от объема оперативного вмешательства.

6. На основании выявленных отличий характеристик рака щитовидной железы при наличии и отсутствии признаков аутоиммунных заболеваний разработать алгоритм диагностики и определения тактики ведения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы и болезни Грейвса.

7. Разработать алгоритмы выбора тактики хирургического лечения и определения оптимального объема операции при узловых образованиях щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Научная новизна исследования. Разработан научно обоснованный подход к лечению рака щитовидной железы при наличии её аутоиммунного поражения с определением диагностических характеристик применения цитологического, гистологического и молекулярно-генетического методов исследований ткани щитовидной железы у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

Впервые определен риск развития рака щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса на фоне аутоиммунного тиреоидита с вариантом перехода ее в гипертиреоидную форму.

Впервые выявлены прогностические факторы метастазирования в регионарные лимфатические узлы высокодифференцированного рака щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите, разработана номограмма оценки риска

лимфогенного метастазирования при раке на фоне АИТ.

Определены частота осложнений и прогностические факторы риска рецидива рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита в зависимости от гистологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли и объема оперативного вмешательства.

Впервые разработаны «Способ определения лечебной тактики при дифференцированном раке щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и узлообразованием» (патент на изобретение RU 2522388 C1), «Способ дооперационного определения объема хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы» (патент на изобретение RU 2709140 C1), «Способ хирургического лечения рака щитовидной железы при тиреотоксикозе» (патент на изобретение RU 2751971 C1).

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость исследования обоснована возможностью на основании полученных данных расширить представления о патогенезе рака щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом.

Практическая ценность работы заключается в том, что на основании выполненных исследований:

— установлена частота взаимосвязи аутоиммунного тиреоидита с другими, в том числе с опухолевыми образованиями щитовидной железы;

— определены диагностические характеристики применения различных методов исследования (цитологического, гистологического и молекулярно-генетического) тканей узлов щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита;

— разработаны предложения по оптимизации объема оперативного вмешательства при дифференцированном раке щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом;

— определены факторы риска рецидива опухоли при органосохраняющих операциях на щитовидной железе у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом;

— разработана и обоснована программа «маршрутизации» пациентов с

раком щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Методология и методы исследования. Методологической основой исследования являются ретроспективный анализ и проспективное наблюдение с получением информации в ключевых контрольных точках. Объектом исследования являлись пациенты с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса, предметом исследования – причины возникновения, закономерности развития, особенности диагностики и клинического течения при сочетании заболеваний ЩЖ – рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Научное исследование выполнено в общем дизайне ретроспективно-проспективного наблюдательного когортного исследования, где основную группу составили пациенты с патологией ЩЖ, поступившие на лечение в стационар.

В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения этапов работы для ретроспективной оценки и проспективного анализа, подобраны группы сравнения и определен объем обследования пациентов.

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные, анкетные, статистические методы исследования. Все исследования проведены с учетом действующих на период их проведения нормативных документов, регламентирующих стандарты и порядок оказания медицинской помощи, клинических рекомендаций с обоснованным расширением объема исследования с целью подтверждения рабочей научной гипотезы.

Протоколы и объемы исследования на каждом этапе исследования прошли этическую экспертизу и соответствовали принципам проведения медико-биологических исследований у человека. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием современных методов вариационной статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1. По результатам гистологического исследования злокачественных узловых образований щитовидной железы установлено преобладание высокодифференцированных форм, отличающихся минимальной агрессивностью

течения. Высокая частота карцином в структуре узловых образований щитовидной железы обусловлена совершенствованием лечебной тактики и более строгим определением показаний к операции.

2. Цитологическое и срочное гистологическое исследования не являются надежными и взаимодополняющими методами, позволяющими в полной мере определить тактику хирургического лечения и объем оперативного вмешательства при узловых образованиях щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита. Внедрение в клиническую практику тонкоигольной аспирационной биопсии и молекулярно-генетического тестирования (определения мутации V600E в гене BRAF) позволяет существенно повысить качество диагностики и расширить возможности дифференцированного подхода к ведению данной категории пациентов.

3. Значимыми факторами прогноза метастазирования папиллярного рака щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите являются: возраст пациента 45 лет и старше, размер опухоли > 1 см, наличие тиреоидита Хашимото, сниженный относительно референтных значений уровень антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови. Аутоиммунный тиреоидит является значимым независимым фактором метастазирования в латеральные лимфоузлы при папиллярном раке щитовидной железы. Значимыми предикторами рака щитовидной железы при болезни Грейвса являются: наличие узлов в железе, сниженные уровни антител к рецепторам тиреотропного гормона и к тиреопероксидазе.

4. Значимыми факторами развития рецидива при хирургическом лечении пациентов с папиллярным раком щитовидной железы и аутоиммунным тиреоидитом являются: более молодой возраст пациента, мультифокальная опухоль, метастазирование в шейные лимфоузлы. Определение уровня антител к тиреоидной пероксидазе позволяет прогнозировать риск возникновения мультифокальной папиллярной карциномы щитовидной железы, а также риск метастазирования в латеральные лимфоузлы у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы на фоне тиреоидита Хашимото.

5. Программу «маршрутизации» пациентов с раком щитовидной железы

на фоне аутоиммунного тиреоидита следует дополнить разработанными алгоритмами, предусматривающими углубленное предоперационное обследование пациентов (в том числе с учетом их гормонального фона и моллекулярно-генетического исследования), что позволит определять необходимость предварительного наблюдения, выбор дальнейшей тактики лечения злокачественных новообразований щитовидной железы, определения оптимального объема операции, послеоперационного наблюдения, проведения заместительной или супрессивной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования обеспечивается адекватным объемом клинического материала, репрезентативностью проведенного комплексного обследования пациентов с патологией щитовидной железы, соответствием полученных результатов поставленной цели и задачам исследования, использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

В работе были использованы клинические (сбор анамнеза, общий статус, клинический осмотр), клинико-инструментальные (ультразвуковое исследование), лабораторные (тонкоигольная аспирационная биопсия, цитологическое исследование), регламентированные в стандартах оказания медицинской помощи, и статистические методы исследования.

Все исследования были проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Результаты работы представлены, доложены и обсуждены на: 14-Международном тиреоидологическом конгрессе (Париж, 2010); конгрессе Европейской тиреоидологической ассоциации (Краков, 2011); 36-м Европейском тиреоидологическом конгрессе (Пиза, 2012); 37-м Европейском тиреоидологическом конгрессе (Лейден, 2013); Всероссийском конгрессе с международным участием «Хирургия - XXI век: соединяя традиции и инновации» (Москва, 2016); VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2016); Международном научном форуме «Современные технологии в эндокринологии,

эндокринной хирургии и радиологии, организация и проведение» (Санкт-Петербург, 2016); III Всероссийском эндокринологическом конгрессе (Москва, 2017); конгрессе Европейской тиреоидологической ассоциации (Белград, 2017); V Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2018); VII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2019); Кавказской школе эндокринологов (Ереван, 2019); Национальном хирургическом конгрессе (Москва, 2022); IX съезде хирургов России (Москва, 2023); I Кубанском конгрессе хирургов (Москва, 2024); III Конференции по эндокринологии и аутоиммунным эндокринным заболеваниям (Москва, 2024).

Работа выполнена на кафедре эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы и ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Краснодар, Межтерриториального центра эндокринной хирургии. Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом при РУДН им. Патриса Лумумбы (протокол № 24 от 18.04.2024 г.).

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, в частности, п.1 (Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.), п.3 (Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний), п.10 (Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов).

Результаты выполненной диссертационной работы внедрены в систему подготовки научно-педагогических кадров на кафедре эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского

образования медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, а также в практическую деятельность специалистов хирургического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Краснодар и Межтерриториального центра эндокринной хирургии.

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы: проведён сбор и анализ литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, определены объем и методы исследований, выполнено планирование, организация, клиническое обследование пациентов, включенных в исследование, организован сбор и хранение материала, проведена постаналитическая интерпретация результатов анализа, обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Доля участия автора в получении и накоплении результатов – 100 %, в выполнении лабораторных и инструментальных исследований – 40 %, в проведении аналитического и статистического исследований – 100 %.

По теме диссертации опубликовано 36 печатных работ, в том числе 22 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, получено 4 патента на изобретение.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 4 глав с описанием полученных результатов, обсуждением результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Общий объем диссертации изложен на 255 страницах, включает 63 рисунка и 31 таблицу. Список литературы включает 359 источников, в том числе 60 отечественных и 299 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОПУХОЛЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПРИЗНАКАМИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Рак щитовидной железы: распространенность и современная классификация

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – это онкологическое заболевание, имеющее сложную, комплексную этиологию и возникающее в результате сочетанного действия определенных генетических и средовых факторов и образа жизни человека [334, 359]. РЩЖ является наиболее распространенным эндокринным заболеванием из злокачественных новообразований (ЗНО), занимая 9-е в структуре онкозаболеваемости обоих полов и 5-е место в структуре онкозаболеваемости женщин [89, 157, 270].

РЩЖ возникает из фолликулярных эпителиальных клеток или из парафолликулярных С-клеток. По происхождению фолликулярных клеток РЩЖ подразделяется на 4 гистологических типа: папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ, 80-85 %), фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ, 10-15 %), низкодифференцированный рак щитовидной железы (НДРЩЖ, <2 %) и анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ, <2 %). ПРЩЖ и ФРЩЖ – это высокодифференцированные раки щитовидной железы (ВДРЩЖ), на которые приходится большинство случаев рака этого органа [38, 89].

ПРЩЖ является наиболее распространенным злокачественным новообразованием эндокринной системы, для которого характерен быстрый рост. На его долю приходится примерно 80 % всех случаев РЩЖ [221, 250]. Его относят к высокодифференцированному раку с наиболее благоприятным прогнозом по сравнению с другими злокачественными новообразованиями щитовидной железы [21, 22, 60]. Основным фактором риска считается радиационное воздействие [58, 250], однако патогенез этой патологии до конца не установлен. Генетические

изменения, ассоциированные с дифференцированным раком щитовидной железы, включают в себя, в частности, мутации таких генов, как BRAF, RAS или перестановки RET/PTC, что приводит к активации онкогенного пути MAPK [306]. Наличие высоко- или низкодифференцированных очагов внутри недифференцированной опухоли свидетельствует о прогрессирующем процессе дедифференцировки РЩЖ, который приводит к развитию АРЩЖ [237]. Мутация гена BRAF V600E и мутации гена RAS выявляются в 23 % и 20 % случаев АРЩЖ соответственно, при этом другие мутации - промотора TP53 и TERT с известными драйверными мутациями встречается только при АРЩЖ. Описанные находки позволяют предположить, что дополнительные патогенные изменения в генах-супрессорах опухолей и в онкогенах могут приводить к прогрессированию ВДРЩЖ в НДРЩЖ или АРЩЖ [174, 295].

Хирургическое лечение является стандартным методом лечения для большинства пациентов с РЩЖ. Для пациентов с ВДРЩЖ с низким риском может быть достаточно только хирургического лечения, в то время как пациенты с высоким риском могут нуждаться в подавлении активности тиреотропного гормона (ТТГ), а также в проведении радиойодтерапии [193, 332]. Хотя АРЩЖ является наиболее агрессивным гистологическим подтипом РЩЖ, большинство смертей вследствие этого заболевания связано с прогрессированием рефрактерного к радиоактивному йоду ВДРЩЖ. Низкая выживаемость таких пациентов с распространенным РЩЖ свидетельствует об отсутствии эффективных терапевтических стратегий при данном заболевании.

Папиллярная карцинома щитовидной железы. ПРЩЖ является наиболее распространенным типом РЩЖ, происходящим из фолликулярных клеток, и составляет 80 % всех ВДРЩЖ. В основе ПРЩЖ лежат активирующие мутации в генах BRAF, RAS или перестройки RET/PTC, которые активируют аномальную пролиферацию клеток ЩЖ. Первичное лечение РЩЖ включает хирургическое лечение, абляцию радиоактивным йодом (АРЙ) и подавление активности ТТГ [33, 57, 71, 183, 275]. Хотя РЩЖ характеризуется благоприятным прогнозом, у 10–15 % пациентов наблюдаются рецидивы заболевания, а у 5 % возникают

отдаленные метастазы (в легких и костях), в некоторых случаях - летальный исход [174, 280].

Анализ морфологических и патоморфологических особенностей, а также клинические исходы у пациентов с ПРЩЖ позволили выделить несколько вариантов данного вида РЩЖ:

1) классический вариант ПРЩЖ (50-60 % случаев ПРЩЖ) – это подтип, который характеризуется низким риском и имеет благоприятный прогноз;

2) вариант с высокими риском (5-11 % всех случаев ПРЩЖ) – более агрессивный, чем классический ПРЩЖ, с повышенным риском местного и отдаленного метастазирования и рецидивов, а также с более высоким уровнем смертности;

3) фолликулярный вариант ПРЩЖ (ФВПРЩЖ) (24-33 % случаев ПРЩЖ) подразделяется на инвазивный инкапсулированный ФВПРЩЖ и неинвазивный инкапсулированный ФВПРЩЖ (НИФВПРЩЖ), также известный как неинвазивное фолликулярное новообразование ЩЖ с папиллярно-подобными ядерными признаками и относятся к нераковым поражениям с благоприятной клинической картиной [49, 59, 254, 286].

К редким гистологическим вариантам ПРЩЖ относятся солидный, диффузно-склерозирующий, столбчатый, трабекулярный, онкоцитарный и гроздевидный. Эти варианты РЩЖ ассоциированы с высокой частотой метастазирования и смертности, поэтому их иногда классифицируют как низкодифференцированный рак щитовидной железы [265].

Фолликулярная карцинома щитовидной железы (ФКЩЖ) является вторым по частоте вариантом РЩЖ после папиллярной карциномы. Фолликулярная карцинома также является высокодифференцированной опухолью, как и ПРЩЖ, но отличается более агрессивным поведением. Частота опухоли составляет около 10-30 % в структуре всех вариантов высокодифференцированного РЩЖ [53, 113].

Онкогенными драйверами при ФКЩЖ являются в основном однонуклеотидные изменения в гене RAS (NRAS, HRAS и KRAS) и перестройки

PAX8/PPARг. Мутации RAS и PAX8/PARг являются взаимоисключающими. Мутации гена RAS встречаются в 40-50% случаев ФКЩЖ; слияние PAX8PPARг - в 30-40 % случаев. Мутации гена RAS и слияния PAX8PPARг не выявляются при классическом ПРЩЖ, но часто встречаются при НИФВПРЩЖ. При ФКЩЖ были выявлены молекулярные изменения, мутации и/или вариации числа копий генов в пути PI3K/Akt. Увеличение числа копий PIK3CA часто наблюдается при ФКЩЖ (24%). Сайленсинг гена PTEN в результате инактивирующих мутаций или эпигенетических изменений также встречается в некоторых случаях ФКЩЖ [85].

Низкодифференцированный рак щитовидной железы. Для НДРЩЖ характерно отсутствие классических ядерных признаков ПРЩЖ, высокая митотическая активность и некроз опухоли. У пациентов с НДРЩЖ часто наблюдается сосудистая инвазия, метастазирование в лимфатические узлы (ЛУ), экстратиреоидное распространение опухоли, а иногда и отдаленные метастазы [30].

Многие случаи НДРЩЖ встречаются у пациентов, имеющих в анамнезе высокодифференцированную карциному щитовидной железы. Иногда очаги ВДРЩЖ сосуществуют с НДРЩЖ, что свидетельствует о дедифференцировке исходной опухоли. НДРЩЖ характеризуется более высокой частотой мутаций по сравнению с ВДРЩЖ. Мутации генов RAS и BRAF встречаются в 20-50 % и до 35 % случаев ВДРЩЖ соответственно. Генетические изменения, характерные для НДРЩЖ и ассоциированные с агрессивностью опухоли, включают мутации промотора TERT (20-50 %) и мутации TP53 (10-35 %), которые встречаются совместно с мутациями RAS и BRAF [115]. Сообщалось также и о других генетических изменениях, таких как мутации CTNNB1 и EIF1AX, а также перестройки ALK. Соматические изменения числа копий часто встречаются при НДРЩЖ: увеличение хромосомы 1q и потеря хромосом 1p, 13q, 15q и 22q [105].

Анапластическая карцинома щитовидной железы. Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – это редкая форма РЩЖ, отличающаяся крайней агрессивностью и высокой летальностью. На долю АРЩЖ приходится 1,7 % всех случаев РЩЖ. АРЩЖ быстро прогрессирует, и у 75 % пациентов наблюдаются

отдаленные метастазы, как правило, в легкие, кости и головной мозг [105]. АРЩЖ характеризуется неблагоприятным прогнозом и составляет 20-50 % всех случаев смерти от РЩЖ с медианой выживаемости 3-6 месяцев.

АРЩЖ обладает резистентностью к современным традиционным методам лечения, таким как радиойодтерапия и химиотерапия. По этой причине существует острая необходимость в разработке новых методов лечения АРЩЖ.

Углубление представлений о молекулярном патогенезе АРЩЖ способствует разработке терапевтических стратегий опухоли. От 20 до 50 % недифференцированных опухолей ЩЖ ассоциированы с ВДРЩЖ, что предполагает приобретение дополнительных генетических изменений, приводящих к дедифференцировке рака и приобретению им более агрессивного фенотипа.

Мутации генов BRAF (20-45 %), TP53 (до 70 %) и RAS (20-40 %) являются наиболее частыми изменениями в случае АРЩЖ. Кроме того, мутации промотора TERT ассоциированы с мутацией в гене BRAF и более агрессивными опухолями. Сообщалось также и о многих дополнительных изменениях, ассоциированных с агрессивным поведением АРЩЖ. Эти изменения затрагивают EIF1AX, NF1, KMT, а также гены пути PI3K/Akt [115]. При гистохимическом анализе клетки АРЩЖ являются положительными по кератину, виментину и N-кадгерину, но отрицательными по тиреоидному фактору транскрипции-1, тиреоглобулину и натрий-йод котранспортеру [85].

1.2 Основные направления лечения рака щитовидной железы

Лечение пациентов с РЩЖ должно носить мультидисциплинарный характер, поскольку в нем участвуют различные специалисты: хирурги, эндокринологи, онкологи, радиологи. Хирургическое лечение остается ключевым звеном в комплексе лечебных мероприятий при этой опухоли [36, 45, 46]. У пациентов с метастатическим дифференцированным РЩЖ для облегчения проведения радиойодтерапии и снижения заболеваемости, связанной с инвазией опухоли

рекомендуется выполнение тотальной тиреоидэктомии с компартмент-ориентированным иссечением ЛУ или без него [39].

Вопрос об объеме первичной тиреоидэктомии у пациентов с дифференцированным РЩЖ низкого риска (размер опухоли менее 4 см без предоперационных признаков экстратиреоидной инвазии или лимфаденопатии) остается спорным, поскольку гемитиреоидэктомия ЩЖ может обеспечить сопоставимый результат с тотальной тиреоидэктомией [47]. При обнаружении метастазов в ЛУ рекомендуется выполнение терапевтической компартмент-ориентированной лимфодиссекции [261]. Профилактическое центральное иссечение шейных ЛУ следует выполнять пациентами с признаками высокого риска метастазирования в ЛУ, например, при опухолях на стадиях Т3-Т4 [25, 114, 306].

Послеоперационная тактика ведения включает АРЙ, в первую очередь у пациентов с высоким риском рецидива опухоли, у больных с метастатическим заболеванием, а также у пациентов с персистирующим или рецидивирующим заболеванием. Польза АРЙ была продемонстрирована у пациентов с высоким риском рецидива [130].

АРЙ снижает риск рецидива и смертности, связанной с заболеванием. Однако применение этого метода у пациентов с низким риском является дискуссионным, поскольку нет убедительных данных, подтверждающих ее эффективность и клиническую пользу в этом случае [207]. Для повышения захвата радиоактивного йода (I-131) в опухолевой ткани необходим высокий уровень ТТГ за счет значительного снижения уровня тиреоидных гормонов или вследствие введения рекомбинантного ТТГ, что приводит к реиндукции экспрессии натрий-йод симпортера в фолликулярных клетках [335].

Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов после хирургической резекции необходима для замещения эндогенных гормонов и подавления роста опухоли путем поддержания низкого уровня ТТГ и, таким образом, снижения риска рецидива опухоли. Клинический эффект от снижения уровня ТТГ в значительной степени зависит от агрессивности опухоли. В

последних рекомендациях АТА рекомендуется подавление уровня ТТГ у пациентов с РЩЖ высокого (целевой уровень ТТГ: < 0,1 мМЕ/л) и промежуточного риска (целевой уровень ТТГ: 0,1-0,5 мМЕ/л). Однако на сегодняшний день нет данных, свидетельствующих об эффекте снижения уровня ТТГ в крови у пациентов с опухолями низкого риска после тиреоидэктомии [43].

1.3 Мультимодальный подход и таргетная терапия рака щитовидной железы

Стандартная терапия, включающая хирургическое лечение и абляцию радиоактивным йодом, оказывается неэффективной примерно в 10 % случаев дифференцированного РЩЖ и во всех случаях АРЩЖ. По этой причине у пациентов с распространенным РЩЖ широко использовался мультимодальный терапевтический подход, включающий стандартное лечение и цитотоксическую химиотерапию, однако он показал весьма ограниченную эффективность [42].

Значительные научные достижения в отношении молекулярной характеристики РЩЖ продемонстрировали эффективность использования таргетных методов лечения распространенного рака, в частности применение ингибиторов тирозинкиназ и антиангиогенных препаратов [290]. В последнее время были проведены клинические исследования препаратов, влияющих на клеточную пролиферацию, ангиогенез, апоптоз, иммуносупрессию, метаболомное перепрограммирование и эпигенетические изменения [189, 311].

Соматические мутации в клетках РЩЖ приводят к активации MAPK- и PI3K/Akt-путей. В доклинических исследованиях был продемонстрирован противоопухолевый эффект препаратов, направленных на эти пути. Показано, что применение ингибитора BRAFV600E вемурафениба и ингибитора MEK селуметиниба вызывало снижение фосфорилирования ERK, торможение клеточного цикла, роста и метастазирования опухоли в клеточных линиях и моделях in vivo с активацией MAPK [88]. Увеличивается количество работ, подтверждающих участие механизма PI3K/Akt в возникновении и лекарственной устойчивости РЩЖ, что способствовало разработке препаратов, воздействующих

на ключевые звенья этого пути. Такие ингибиторы, как эверолимус и торин-2, подавляли рост опухолей и прогрессирование рака in vivo [351]. Мультикиназные ингибиторы, влияющие на высокоэкспрессированные тирозинкиназы (ТК) в клетках РЩЖ продемонстрировали перспективную противоопухолевую активность in vitro и in vivo. Благодаря высокому сродству к факторам роста (VEGFR и FGFR) ленватиниб продемонстрировал высокий антиангиогенный эффект в модели РЩЖ у мышей [299].

В доклинических моделях агрессивного РЩЖ при применении иммунотерапии (в дополнение к таргетной терапии), направленной на ось PD-/PDL-1, было показано снижение роста опухоли [71]. Кроме того, ингибирование PD-1/PDL-1 оказывало синергетический эффект при использовании совместно с ингибитором BRAFV600E [71, 230].

Последние достижения в области изучения метаболизма раковых клеток с использованием различных подходов позволили получить данные, свидетельствующие о роли метаболического перепрограммирования в канцерогенезе. Зависимость раковых клеток от определенных регуляторных каскадов, иммунологических сдвигов и метаболических путей открывает новые возможности для воздействия на эти звенья патогенеза в рамках терапевтических стратегий при РЩЖ [153, 228], хотя сообщения о результатах клинических исследований препаратов, направленных на метаболическое перепрограммирование при РЩЖ в доступной литературе, отсутствуют.

1.4 Патогенетические взаимодействия при раке щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита

В настоящее время все чаще высказывается предположение о наличии взаимосвязи между его развитием и аутоиммунными поражениями ЩЖ, в частности, болезнью Хашимото и болезнью Грейвса [198, 288]. Будучи патологией, для которой свойственна выработка организмом антител к здоровой ткани собственной ЩЖ и ее гормонам, АИТ приводит к формированию очага

хронического воспаления в ней. Выделяют две основных формы этого заболевания: болезнь Хашимото и болезнь Грейвса [350]. Тиреоидит Хашимото (ТХ), также называемый хроническим лимфоцитарным тиреоидитом (ХЛТ) [127], является аутоиммунным эндокринным распространенным заболеванием, ответственным за большинство случаев гипотиреоза в регионах с адекватным потреблением йода [2, 168].

Болезнь Хашимото характеризуется повышенным уровнем антител к тиропероксидазе и тиреоглобулину [90], а болезнь Грейвса – повышенным уровнем антител к рецепторам тиреотропина (TR-Ab) [293]. Кроме того, болезнь Хашимото отличается еще и специфическим типом воспалительного инфильтрата, благодаря чему ее также классифицируют, как хронический лимфоцитарный тиреоидит [172, 359].

Распространенность этих заболеваний в популяции неуклонно растет с каждым годом, и несмотря на недостаточную осведомленность об их этиологии, существенный вклад генетических, средовых и иммунорегуляторных факторов в патогенез остается неоспорим.

В последние годы взаимосвязь АИТ, в частности, болезни Хашимото и РЩЖ [76], привлекла к себе внимание широкого круга специалистов [198, 216]. Опубликованные на сегодняшний день исследования, в том числе клинические наблюдения и мета-анализы, характеризуются весьма неоднозначными результатами. Авторам некоторых из них не удалось обнаружить какой-либо связи между ними [78], в то время как другими были выявлены вероятные механизмы развития РЩЖ на фоне аутоиммунного тиреоидита [101]. В качестве одного из них можно рассматривать свойственное тиреоидиту повышение реактивности иммунной системы, ввергающее ткани щитовидной железы в состояние хронического воспаления [123]. Последнее способствует повреждению ДНК и активации пролиферации клеток, являющимся известными канцерогенами [154, 176].

Большинство завершенных к текущему моменту времени обсервационных исследований демонстрируют наличие положительной корреляции между

аутоиммунным тиреоидитом и РЩЖ. Cappellacci F. et al. (2022) отметили рост заболеваемости этой формой рака в популяции пациентов, страдающих АИТ, по сравнению с исходно «здоровыми» онкологическими больными, чем задали определенный тренд в дальнейшем изучении патогенеза РЩЖ [75]. Необходимо, однако, отметить, что наблюдательный характер исследования является причиной ряда его ограничений. Основной проблемой, как правило, становится невозможность исключения искажающих результаты факторов – образа жизни, генетической предрасположенности и окружающей среды, влияющих как на развитие РЩЖ, так и на развитие АИТ [79, 338].

Точная этиология ТХ до конца не выяснена. Подтверждена генетическая предрасположенность к развитию заболевания, наличие иммунных нарушений, роль факторов окружающей среды, влияние эпигенетических факторов на возникновение и развитие заболевания [2, 126]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что избегание высокого потребления йода, соответствующие добавки селена, витамина D и железа оказывают определенное влияние на лечение ТХ и приводят к снижению уровня АТГ/АТПО в сыворотке крови [172, 181].

ТХ — аутоиммунное тканеспецифическое заболевание, при котором наблюдаются следующие гистологические изменения: обширное лимфоцитарное поражение, инфильтрация, паренхиматозная атрофия и фиброз [101, 200]. Длительный ТХ приводит к гипотиреозу, при этом повышается уровень ТТГ. Цитологически ТХ может даже быть ошибочно принят за ПКЩЖ вследствие определенного сходства с ядерными признаками, в частности, ядерными бороздками и внутриядерными включениями [52, 139, 146].

Заболеваемость ТХ неуклонно возрастает [127, 278]. Диагноз редко встречался до конца 1950-х годов, а в настоящее время его частота свидетельствует о том, что ТХ является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием [42, 127].

Заболеваемость ТХ составляет 0,3-1,5 случаев на 1000 человек, болезнь чаще встречается у женщин [15, 78, 152]. В последние годы все больше исследований

фокусируются на влияние ТХ на здоровье человека и установили, что аутоиммунный тиреоидит ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [134, 264].

Чаще всего ТХ представляет собой первичное заболевание, причиной которого является неизвестный или вторичный, обусловленный ятрогенными причинами фактор, например прием иммуномодулирующих препаратов [51, 285]. В настоящее время взаимосвязь между аутоиммунными тиреопатиями, в частности, болезнью Хашимото, и РЩЖ доподлинно не установлена. Вместе с тем авторы ряда исследований настаивают на том, что аутоиммунный тиреоидит следует рассматривать, как фактор, предрасполагающий к развитию РЩЖ [35, 155, 203, 248].

У пациентов с ТХ наиболее часто встречается ассоциация заболевания с таким вариантом ЗНО ЩЖ как ПРЩЖ [45, 256]. Сопутствующее наличие ТХ у таких больных также связано с худшим прогнозом из-за высоких уровней ТТГ, связанных с ТХ, что может индуцировать рост опухоли и метастазирование в лимфатические узлы [87, 187, 191].

10-летняя выживаемость ПРЩЖ составляет 93 % и выше [109]. При этом на благоприятный прогноз влияет несколько факторов, включая размер опухоли, стадию, наличие метастазов, экстратиреоидная инвазия, возраст на момент постановки диагноза, своевременность диагностики, объем хирургического вмешательства и АРЙ.

К настоящему времени проведен ряд исследований, в которых предпринимались попытки изучения взаимосвязей между двумя состояниями — папиллярной карциномой щитовидной железы и тиреоидитом Хашимото [48, 136, 177, 309]. Первое исследование было опубликовано Dailey M.E. et al. в 1955 г., в дальнейшем появились другие сообщения об увеличении частоты диагностики ПРЩЖ у пациентов с ТХ [61, 314]. Установлено, что для обоих заболеваний характерно следующее: более частое возникновение у женщин, воздействие ионизирующей радиации в анамнезе и уровень потребления йода с пищей [13, 20, 103, 320].

ТХ является аутоиммунным заболеванием, при котором наблюдаются признаки хронического воспаления в ткани щитовидной железы. Это позволяет исследователям предположить связь наличия этого заболевания с повышенным риском возникновения ЗНО ЩЖ [87, 314, 345].

Еще в 1985 г. Holm L.E. et al. сообщили, что, по их данным, пациенты с ТХ не имели очевидного риска развития РЩЖ [179]. Xu J. et al. (2022) обнаружили, что ТХ является «палкой о двух концах» у пациентов с ПРЩЖ, поэтому связь между двумя заболеваниями остается спорный [171].

Было показано, что из 1089 пациентов, у которых был диагностирован РЩЖ, у 18,2 % опухоль была на фоне ТХ, в то время как из 3589 пациентов, у которых был диагностирован доброкачественный узел щитовидной железы, только в 6,74 % случаев был выявлен ТХ [9]. Эти данные свидетельствовали о наличии определенной связи между ТХ и РЩЖ.

Известна взаимосвязь между воспалением и возникновением новообразований, что рассматривается в качестве возможного, но дискуссионного объяснения взаимосвязи между ТХ и РЩЖ [78]. Кроме того, при обоих заболеваниях отмечено наличие дисрегулируемых неиммуносвязанных генов, участвующих в генерации активных форм кислорода, развитии окислительного стресса, клеточном цикле, апоптозе, влияющих на повреждение и восстановление ДНК [8, 154, 185, 353].

Несмотря на выявленные ассоциации единое мнение о том, вызывает ли ТХ ПРЩЖ и каким образом, не выработано. Отсутствуют четкие доказательства того, что наличие ТХ влияет на прогрессирование и исходы ПРЩЖ [264]. Однако, поскольку эти заболевания характеризуются тенденцией происходить одновременно, важно исследовать влияние их сочетания на показатели эффективности лечения [61, 314]. К оцениваемым характеристикам относятся, в частности, размеры опухоли, наличие ангиоинвазии, капсульной инфильтрации, экстратиреоидное распространение, мультифокальность и метастазы в лимфатические узлы [318]. Учет этих факторов важен для принятия решений по тактике диагностики и лечения РЩЖ и ТХ [12, 16, 93].

Было высказано предположение, что тиреоидит связан с повышенным риском папиллярной патологии щитовидной железы - РЩЖ [175, 253]. Несмотря на многочисленные исследования, оценивающие связи между ТХ и ПРЩЖ однозначных результатов к настоящему времени не получено, и взаимосвязь этих патологий остается спорной [151, 166, 169, 247].

В последние 20 лет совместная заболеваемость ПРЩЖ и ТХ увеличилась, при этом продемонстрировано, что частота развития ТХ у пациентов с ПРЩЖ составляет от 14,2 % до 56,5 % [222, 287]. Большинство исследований отмечают значительное меньшие размеры опухоли у больных ТХ. Однако в нескольких исследованиях также наблюдалось увеличение случаев мультифокальности опухоли у больных ТХ. Несмотря на это, ПРЩЖ имеет благоприятный прогноз, и ряд исследований показывает, что при наличии ТХ у этих пациентов прогноз улучшается [303, 310].

Неясно, является ли одно из состояний причиной другого, либо эти заболевания возникают в результате другого триггера, возможно, случайно диагностируются одновременно, поскольку РЩЖ и ТХ широко распространены. В то же время их частое сосуществование обусловило разработку нескольких гипотез, авторы которых пытаются объяснить эту связь, при этом патогенетические ассоциации между ТХ и ПРЩЖ были изучены в нескольких исследованиях [6, 43].

Известно, что BRAFV600E мутация является наиболее распространенной при ПРЩЖ [135]. В то же время, как было показано, в случае присутствия ТХ наряду с ПРЩЖ частота возникновения этой мутации была ниже [135, 303, 333]. Поскольку мутация V600E в гене BRAF связана с худшим исходов, снижение частоты ее обнаружения у пациентов с ТХ может объяснять защитный эффект [7, 69, 135]. Однако Molnár C. et al. (2019) наблюдали, что из-за редкой частоты мутаций V600E в гене BRAF и повышенной мультифокальности опухоли, наблюдаемой у пациентов с ТХ, наличие мутации в гене BRAF, возможно, не играет роли в канцерогенезе и формировании опухолей у этих пациентов [333].

Ряд исследователей обращают внимание на роль онкогенов RET/PTC при ТХ, их предложено рассматривать в качестве прогностических маркеров

возникновения ПРЩЖ, поскольку они были обнаружены у большинства таких пациентов [28, 56, 271]. Dobrinja C. et al. (2016) предположили, что наличие этих онкогенов позволяет рассматривать ТХ как предраковое состояние [108].

Имеются данные о том, что аутоиммунный процесс при ТХ может привести к разрушению опухоли, а также приводит к менее агрессивному поведению опухоли и улучшению выживаемости пациентов [144, 254]. Наличие лиганда Fas в фолликулярных клетках ЩЖ при ТХ, который запускает Fas-опосредованный путь апоптоз, может способствовать разрушению опухолевых клеток [236, 303, 350]. Цитотоксические Т-клетки, лимфокин-ассоциированные клетки-киллеры и естественные клетки-киллеры при ТХ могут участвовать в разрушение опухолевых клеток [41]. Эти клетки способны секретировать интерлейкин-1, который снижает возможность метастазирования опухоли в лимфоузлы [229].

Ahn D. et al. (2017) отметили, что хроническое воспаление играет важную роль в патогенезе неоплазий [116]. Однако Lun Y. et al. (2013) обратили внимание на более низкую распространенность ПРЩЖ у пациентов с болезнью Грейвса (БГ), таким образом, по мнению авторов, аутоиммунная патология не может быть причиной ПРЩЖ [165].

Было высказано предположение, что развитию опухоли ЩЖ способствует высокий уровень ТТГ, поскольку он способствует пролиферации клеток щитовидной железы [165]. С этой точки зрения Lun Y. et al. (2013) пришли к выводу, что аутоиммунный процесс приводит к гипотиреозу, что вызывает повышение концентрации ТТГ, что, в свою очередь, увеличивает риск возникновения ПРЩЖ [165].

Liang J. et al. (2017) также пришли к выводу, что ТТГ может быть причиной ПРЩЖ у пациентов с ТХ [101]. Однако именно длительное наличие ТХ приводит к повышению уровня ТТГ, что может объяснить нередко наблюдаемое отсутствие различий между клинико-патологическими особенностями пациентов с наличием признаков ТХ и при их отсутствии в проспективном исследовании Carvalho M.S. et al. (2017) [99].

В некоторых исследованиях было показано, что хотя наличие ТХ не

ассоциировано с метастазами РЩЖ в лимфатические узлы, тем не менее аутоиммунный тиреоидит способствует прогрессированию РЩЖ [29, 100, 157, 281, 282]. Наряду с этим показано, что у пациентов с ПКЩЖ и ТХ отмечается меньшая частота метастазов в лимфатические узлы, при этом ТХ может выступать как защитный фактор против метастазирования опухоли [11, 75, 100, 155, 171].

Liu X. et al. (2014) отмечают, что хотя хроническое воспаление в щитовидной железе может способствовать возникновение злокачественных изменений, что одновременно формирует среду, ограничивающую распространение опухоли [111]. Однако это предположение не было проверено до настоящего времени.

Учитывая наличие всех этих связей, Molnár C. et al. (2019) [333] и Kwak H.Y. et al. (2015) [135] предполагают, что тиреоидит может быть предраковым состоянием. Zhang Y. et al. (2014) отмечают, что повышенное потребление йода связано с риском развития РЩЖ, и это также может в значительной степени обусловливать взаимосвязи между ТХ и ПРЩЖ [321].

Имеются также указания на своего рода защитный эффект ТХ в отношении развития ПРЩЖ. Zhang Y. et al. (2014) представили положительное влияние ТХ на ПРЩЖ, заключающееся в уменьшении размера опухоли, снижении экстратиреоидной активности и уменьшение метастазирования опухоли в боковые лимфатические узлы. Авторы предположили, что эти данные свидетельствуют о лучшем прогнозе онкозаболевания при наличии ТХ [321].

Liu X. et al. (2014) также обнаружили, что размер опухоли, как правило, меньше у пациентов с ТХ [111]. В работе Lee I. et al. (2020) был установлен меньший размер опухоли и снижение частоты метастазирования у данного контингента больных в центральные лимфатические узлы. Авторы отмечают, что пациенты с ТХ чаще подвергаются удалению центральных шейных лимфатических узлов и более инвазивным диагностическим процедурам [303].

По мнению Paparodis R. et al (2014), основная причина наблюдающихся противоречий в оценке взаимовлияния ТХ и ЗНО щитовидной железы связана с разными подходами к анализу, один из которых основан н учете клинических закономерностей, другой - на патологоанатомических данных [169]. Spencer C.,

Fatemi S. (2013) показали, что несоответствие прогнозов обусловлено различиями дизайна исследований, различиями размеров выборки или методологии исследований [298].

Zhang Q., Lan X. (2025) была предпринята попытка выявления и количественной характеристики взаимосвязей этих двух патологий. Авторы проанализировали данные, полученные в работах с применением полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), и проанализировали их с помощью Менделевской рандомизации (МР). В качестве диагностических факторов авторы выбрали однонуклеотидные полиморфизмы, тесно связанные с АИТ. Был использован метод взвешивания обратной вероятности (IVW), результаты которого для повышения надежности выводов были дополнены другими методами – взвешиванием медиан, мод и адаптацией регрессии Egger (MP-Egger). МР-анализ с использованием IVW не подтвердил прямой взаимосвязи АИТ и РЩЖ (отношение шансов = 0,8554, 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,7193-1,0172, p = 0,0772; ОШ = 0,8477, 95% ДИ: 0,7159-1,0039, p = 0,0555, ОШ = 1,1324, 95% ДИ: 0,9342-1,3725, p = 0,2052, соответственно для различных генетических баз данных, соответственно). Было отмечено отсутствие причинно-следственной связи между этими заболеваниями (ОШ = 1,0449, 95% ДИ: 0,9400-1,1615, p = 0,4155 и ОШ = 0,9897, 95% ДИ: 0,8174-1,1984, p = 0,9159, соответственно) [359].

Таким образом, проведенные исследования показали, что доля больных ПРЩЖ на фоне ТХ является относительно высокой. К настоящему времени в большом количестве исследований продемонстрирован своего рода защитный эффект ТХ в отношении ЗНО ЩЖ, что проявляется меньшим размером опухоли, снижением частоты экстратиреоидной инвазии и распространенности опухоли, уменьшением частоты метастазов в лимфатических узлах [359].

Вышеописанные факторы необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов с опухолями ЩЖ на фоне других заболеваний железы, в частности ТХ. Есть мнение, что более высокая частота мультифокальности опухоли обусловливает целесообразность выполнения тиреоидэктоми [37, 43]. Рекомендуется учитывать большее количество подозрительных лимфатических

узлов на фоне ТХ, что может являться следствием аутоиммунного процесса, и уделять им должное внимание во избежание ненужных вмешательств. У пациентов с признаками только ТХ целесообразным является проведение мониторинга с учетом возможности наличия ПРЩЖ.

1.5 Роль лимфоцитарной инфильтрации при злокачественных новообразованиях щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита

Важнейшей патоломорфологической характеристикой аутоиммунного тиреоидита является наличие лимфоцитарной инфильтрации ткани ЩЖ, преимущественно Т-лимфоцитами, возникающей вслед за разрушением фолликулов, что приводит к постепенной атрофии и фиброзу железы [173]. Т-лимфоциты, которые делятся на подгруппы CD4+ и CD8+ Т-клеток, являются частью адаптивного компонента иммунного ответа и участвуют в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний, включая аутоиммунные поражения ЩЖ. В частности, есть сообщения о том, что CD4+ Т-клетки играют основную роль при развитии хронического АИТ у человека [258]. Т-лимфоциты включают популяции «наивных», эффекторных клеток и клеток памяти. Наивные Т-клетки, которые не подвергались воздействию антигенов, обладают сильным пролиферативным потенциалом после стимуляции антигеном. Т-клетки памяти подразделяются на отдельные подгруппы на основании их фенотипа, и каждая подгруппа играет специфическую роль в рамках иммунного ответа [215]. Т-клетки центральной и эффекторной памяти (ЕМТ) циркулируют в крови и воздействуют на лимфоидные ткани. Эти клетки ЕМТ являются основными посредниками эффекторных функций и выраженно пролиферируют при повторной стимуляции антигеном, секретируя большое количество воспалительных цитокинов. Резидентные Т-лимфоциты памяти (TRM) персистируют локально и немедленно реагируют на вторичную инфекцию [218]. Эта подгруппа Т-клеток, которая распознается посредством выявления характерных внутриклеточных маркеров, также может играть решающую роль в рамках микроокружения опухоли. Однако, как и в случае с ЕМТ,

их роль в отношении аутоиммунного тиреоидита неизвестна. Другая популяция, называемая Т-регуляторными клетками (Treg), имеющая решающее значение для поддержания толерантности Т-клеток к аутоантигенам, при АИТ дисфункциональна [337].

Известно, что микроокружение опухоли может существенно влиять на биологическое поведение ПРЩЖ [251]. Установлено, что на исход заболевания могут разнонаправленно влиять плотность и тип инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) [324]. Для некоторых ЗНО отмечены благоприятные исходы при наличии TIL. Было показано, что при ПРЩЖ у человека плотность лимфоцитов положительно коррелирует со снижением частоты рецидивов и увеличением общей выживаемости, что подтверждает данные о том, что Т-лимфоциты чаще встречаются при менее агрессивных формах ПРЩЖ [322].

Популяции Т-клеток при ПРЩЖ проявляют выраженную активность, в том числе CD4+ Т-хелперы, которые, согласно классическим представлениям, направляют иммунный ответ посредством продукции цитокинов и опосредуют защитные иммунные реакции хозяина [204]. CD8+ Т-клетки вместе с клетками ЕМТ индуцируют противоопухолевый цитотоксический ответ, поэтому эти лимфоциты обычно обнаруживаются внутри и вокруг опухолей ЩЖ [228, 234, 343]. Подобные эффекторные TIL описаны в ЩЖ [204].

Комплексный анализ другой подгруппы TIL - CD8+ TRM-клеток - в образцах тканей ПРЩЖ выявил меньшую долю клеток этой популяции на более поздних стадиях заболевания, что соответствует противоопухолевому фенотипу [188, 295].

В противоположность Т-хелперам Treg ингибируют активность иммунного ответа и были идентифицированы как ключевой компонент инфильтрата из CD4+ клеток при ПРЩЖ. Наличие этих клеток ассоциировано с увеличением частоты выявления метастазов в лимфатических узлах и частоты рецидивов заболевания [344].

АИТ также характеризуется инфильтрацией ткани ЩЖ В-лимфоцитами (CD19+ лимфоциты), которые вносят свой вклад в иммунный ответ, вырабатывая антитела и иммуномодулирующие цитокины и презентируя антигены Т-клеткам

[66, 230]. В-лимфоциты обычно выявляются при первичном ПРЩЖ и накапливаются в фолликулярных структурах перитуморально [228]. В организованных фолликулах эти клетки, вероятно, способны презентировать опухолевой антиген опухолеспецифическим Т-клеткам. В то же время до настоящего времени на выявлено корреляции между концентрацией В-клеток и тяжестью течения ПРЩЖ.

Yang Z. et al. (2021) сравнили статус инфильтрации у пациентов с метастазами в лимфатических узлах и без них, доказав, что количество Т-лимфоциты положительно коррелирует с общим уровнем инфильтрации TIL, что указывает на защитную роль этих иммунных клеток при ПРЩЖ [129].

Интратиреоидная инфильтрация характеризуется не только наличием отдельных В-лимфоцитов, но и развитием фолликулов, напоминающих вторичные лимфоидные структуры, которые определяются как третичные лимфоидные структуры (TLS). Описана новая подгруппа В-клеток, называемая В-клетками памяти, несущая маркеры CD20+ и CD22+ [337]. Wu Z. et al. (2022) выяснили, что TLS главным образом инфильтрируются за счет этой специфической подгруппы В-клеток, способной приобретать специализированный фенотип памяти, усиливающий противоопухолевый иммунитет [94].

Тучные клетки (тип провоспалительных гранулоцитов) были обнаружены в повышенном количестве при ПРЩЖ по сравнению с нормальными тканями ЩЖ; это явление также было ассоциировано с экстратиреоидным распространением опухоли. Установлено, что при активации эти клетки могут опосредовать дедифференцировку и инвазию клеток ЩЖ [235].

Известно, что клетки-естественные киллеры играют важную роль в рамках функционирования противовирусного и противоопухолевого иммунитета. Их роль относительно исходов ПРЩЖ однозначно не выяснена. Некоторые авторы обнаружили увеличение их популяции на ранней стадии развития заболевания по сравнению с поздней стадией, другие получили противоположные результаты [238].

Макрофаги были четко идентифицированы в первичных опухолях ЩЖ, они

экспрессировали костимулирующие молекулы, которые необходимы для активации Т-клеток, что, скорее всего, коррелирует с худшим исходом при РЩЖ [128].

В целом совокупность полученных к настоящему времени данных подтверждает, что изучение ряда феноменов, связанных с пролиферативными и воспалительными стимулами, может способствовать объяснению эпидемиологической ассоциации ПРЩЖ с АИТ. Сложное взаимодействие иммунных клеток при ПРЩЖ и аутоиммунном тиреоидите также дает основания для того, чтобы принимать во внимание роль и влияние ПРЩЖ-специфического защитного иммунного ответа в течение и исходах злокачественных новообразований ЩЖ на фоне аутоиммунного тиреоидита.

1.6 Влияние тиреоидита Хашимото на диагностику и лечение узловых образований щитовидной железы

Поскольку визуализация может показать признаки ТХ, аналогичные ПРЩЖ, данной категории пациентов рекомендуется выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии, чтобы избежать ненужного удаления лимфатических узлов и возможных осложнений [28, 50].

Kwak H.Y. et al. (2015) обнаружили снижение частоты экстратиреоидной инвазии опухоли у пациентов с ТХ [135]. Liang J. et al. (2017) описали защитный эффект ТХ при меньшем размере опухоли, а также снижение частоты метастазирования опухоли в лимфатические узлы данной категории больных, связывая это с тем, что ТХ и ПРЩЖ у них чаще выявляются на ранних стадиях заболевания [101].

Аутоиммунный процесс при ТХ нацелен на тиреоид-специфические антигены, ограничивающие метастазы в лимфатические узлы [101, 122].

Jeong J.S. et al. (2012) обнаружили меньший размер опухоли и уменьшение экстратиреоидной инвазии у пациентов с ТХ. В то же время отсутствуют данные в пользу того, что ТХ является независимым негативным прогностическим фактором

в отношении размера опухоли. По мнению авторов, это может быть связано с наличием у пациентов с ТХ других положительных прогностических факторов, включая женский пол и более молодой возраст [109].

Zhang Y. et al. (2014), в частности, диагностировали ПРЩЖ у 247 из 839 больных АИТ и у 1488 из 7685 пациентов, в анамнезе которых отсутствовали указания на болезнь Хашимото (29,4 % против 19,4 %; $p < 0,05$) [321]. Помимо этого, ряд авторов в своих работах продемонстрировали, что микроокружение опухоли при АИТ в значительной мере представлено лимфоцитами, прежде инфильтрировавшими строму щитовидной железы, различными иммуноактивные клетки и растворимыми медиаторами – хемокинами, цитокинами и факторами роста, каждый из которых играет свою роль в развитии и поддержании воспаления и туморогенезе [227, 253, 331].

В исследовании Zhu Y. et al. (2016) показано снижение частоты экстратиреоидной инвазии и метастазом в лимфатические узлы у пациентов с ТХ. В связи с этим авторы также предостерегают от выполнения ненужной лимфодиссекции лимфатических узлов [210]. Hanege F.M. et al. (2021) продемонстрировали увеличение частоты мультифокальности опухоли у пациентов с ТХ, что предполагает выполнение хирургического вмешательства [167].

Ryu Y.J., Yoon J.H. (2020) обнаружили у пациентов с ТХ опухоли меньшего размера и меньший риск экстратиреоидной инвазии, а также выявления метастазов в лимфатических узлах [287].

Zhu F. et al. (2016) наблюдали снижение частоты метастазирования опухоли в центральные лимфатические узлы у пациентов с ТХ. При этом показано, что подобное о различие чаще отмечается при мультифокальных опухолях [310]. Об этом сообщили также Heo D.B. et al. (2024) в своей работе [104].

Jara S.M. et al. (2013), как и другие исследователи, обнаружили меньшие размеры опухоли у пациентов с ТХ. Кроме того, авторы наблюдали снижение частоты ангиоинвазии, экстратиреоидной инвазии и центрального метастазирования РЩЖ в лимфатические узлы у данного контингента больных

[319]. Babli S. et al. (2018) выявили различия клинических характеристик у пациентов с ТХ и РЩЖ моложе 45 лет и старше 45 лет. При ТХ у пациентов старше 45 лет реже отмечалась капсулярная инвазия ПРЩЖ [139].

Girardi F.M. et al. (2015) отметили меньший размер опухоли ЩЖ у пациентов с гипертонической болезнью, при этом наблюдалось снижение частоты экстратиреоидной инвазии опухоли [155]. Marotta V. et al. (2017) наблюдали увеличение частоты ремиссий и вероятности безрецидивной выживаемости у пациентов РЩЖ и ТХ [161]. Molnár C. et al. (2019) обнаружили, что метастазы в лимфатические узлы при ПРЩЖ встречались значительно реже у пациентов с ТХ. По мнению авторов, влияние ТХ на лимфатические узлы обусловлено постоянной иммунной активацией и лимфатической гиперплазией, приводящей к возникновению лимфаденопатии. Это в свою очередь способствует более частому выявлению ПКЩЖ [333].

Dobrinja C. et al. (2016) обнаружили меньшую вероятность возникновения метастазов РЩЖ в центральные лимфатические узлы, реже наблюдавшиеся ангиоинвазию и капсулярные поражения у пациентов с ТХ. По мнению авторов, выраженный аутоиммунный ответ может ограничивать рост опухоли [108].

Lee I. et al. (2020) обнаружили повышенную частоту как мультифокального метастазирования, так и экстратиреоидной инвазии РЩЖ у пациентов с ТХ. Несмотря на то, что мультифокальность считается связанной с центральными лимфатическими узлами VI зоны, состояние которых влияет на прогноз заболевания, было показано, что наличие ТХ не влияло на мультифокальность опухоли [68].

В работе Zhu F. et al. (2016) было показано, что при ТХ отмечается увеличение частоты инфильтрации опухоли в капсулу железы и мультифокальности [310]. Более того, обнаружено, что мультифокальный рост опухоли выявляется в два раза чаще у пациентов с ТХ. Babli S. et al. (2018) отметили негативное влияние ТХ на характеристики ПРЩЖ в возрастной группе до 45 лет. У данного контингента больных была выявлена повышенная частота капсульных инфильтраций, мультифокальности опухоли и экстратиреоидной инвазии [139].

Page M.J. et al. (2021) наблюдали, что у пациентов с ТХ чаще встречается мультифокальность ПРЩЖ [318]. Результаты Liang J. et al. (2017) [101] и Cordioli M.I. et al. (2013) [300] также свидетельствовали о повышенной частоте мультифокальности опухоли у пациентов с РЩЖ и ТХ. С учетом этого авторы считают, что методом выбора у пациентов с РЩЖ при наличии аутоиммунного тиореоидита должна быть тотальная тиреоидэктомия [300].

Результаты патологоанатомических исследований свидетельствуют о наличии различий цитологических характеристик в отношении классических признаков ТХ (распространенная лимфоцитарная инфильтрация, паренхиматозная атрофия и фиброз) и локальной лимфоцитарной инфильтрации, обнаруживаемой в опухоли или в тканях, ее окружающих. Эти клетки известны как опухоль-ассоциированные лимфоциты [68, 300].

Примечательно, что результаты УЗИ характеризуются более высокой частотой ложноположительных результатов у пациентов с ТХ, что, возможно, обусловлено учетом подозрительных лимфатические узлов, которые на самом деле поражены аутоиммунным процессов [44, 94]. Это свидетельствует о необходимости совершенствования диагностики при данных заболеваниях. В противном случае эти пациенты могут стать объектом неоправданно агрессивного оперативного вмешательства на лимфоузлах шеи. Однако ряд авторов являются сторонниками профилактической лимодиссекции центральных лимфатических узлов в любом случае у пациентов с признаками ПРЩЖ и ТХ [101].

Dobrinja C. et al. (2016) предложили осуществлять лимфодиссекцию центральных лимфатических узлов только на основании результатов интраоперационной гистологии замороженных срезов [108]. При размерах узлов в ЩЖ менее одного сантиметра Zhang Y. et al. (2014) рекомендуют проводить супрессивную терапию левотироксином, осуществляя при этом регулярный мониторинг [321].

Dobrinja C. et al. (2016) не обнаружили более низкой частоты рецидивов, более длительной безрецидивной выживаемости или более низкой частоты отдаленных метастазов у больных с ЗНО щитовидной железы и ТХ, несмотря на

менее агрессивное течение заболевания [108]. Аналогичным образом Liang J. et al. (2017) не выявили статистически значимых различий по уровню общей выживаемости у пациентов с ТХ. Несмотря на это, после анализа групп риска с использованием шкалы AMES и прогностической оценки с использованием шкалы MACIS было обнаружено, что пациенты с ТХ имели пропорционально меньший риск и лучший прогноз РЩЖ [101].

Как отмечено выше, при ТХ отмечается диффузная лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ, при этом постепенное развитие аутоиммунной реакции приводят к хроническому воспалению и недостаточности функции железы [65, 289]. Основными лабораторными маркерами заболевания являются повышение уровней сывороточных антител к тироидной пероксидазе (АТ-ТПО) и наличие антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) [241].

При УЗИ щитовидной железы основным проявлением ТХ является диффузное поражение органа [314]. Распространение ультразвукового исследования ЩЖ и ТАБ под контролем УЗИ способствовало в последние годы увеличению частоты выявления узлов, ЗНО ЩЖ и ТХ [63, 147, 159, 173, 314].

ТАБ является важнейшим инструментом, позволяющим дифференцировать злокачественные и доброкачественные узлы, однако этот метод имеет относительно высокий уровень ложноотрицательных результатов, который колеблется от 0,7 до 21 %. Результаты клинических и биохимических исследований в сочетании со специфическими маркерами, как правило, более эффективны, что снижает необходимость повторного выполнения ТАБ [190].

В исследование с участием 440 пациентов, у 13,6 % пациентов был диагностирован ТХ, при этом в сыворотке крови уровни АТ-ТГ и АТ-ТПО были отрицательными. Эти данные позволили предположить, что отрицательный результат определения этих показателей не может исключить диагноз ТХ. Более того, анализ УЗИ-характеристик при узловом зобе и ТХ, а также у пациентов с РЩЖ с ТХ показал, что только у 33 % пациентов была четкая ультразвуковая картина диффузно-гетерогенной паренхимы щитовидной железы [45].

Таким образом, диагностические методы, использованные в отдельности,

нередко приводят к получению ложноотрицательных результатов, повысить точность диагностики ТХ может их комбинированное применение.

Silvade Morais N. et al. (2019) обнаружили, что диагностический критерий оценки узлов щитовидной железы влияет на выявление наличия ТХ [314]. При этом даже если узел доброкачественный, то следует ожидать более высокий риск неточной цитологической картина. В США применяют показатель TIRADS, основанный на оценке 5 характеристик узлов ЩЖ: состав, эхогенность, форма, граница, эхогенность очагов. Такой подход является эффективным методов предоперационной оценки доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы и дает более четкое представление о характеристиках узлов щитовидной железы [82]. Частота выявления значения TIRARDS>3 при доброкачественных узлах щитовидной железы по данным УЗИ составляет около 9 % [302].

Целью исследования Li B. et al. (2024) было определение ключевых аспектов, влияющих на возникновение и прогрессирование РЩЖ у пациентов с АИТ. В ходе исследования был проведен хромосомный микроматричный анализ (GSE138198) генетического материала, содержащегося в базе данных *Gene Expression Omnibus* (GEO), на предмет наличия и частоты встречаемости признаков ПРЩЖ, АИТ и сочетания этих патологий (ПРЩЖ-АИТ, АИТ-асссоциированный ПРЩЖ) в популяции. Также в группах здоровых добровольцев и пациентов с установленными диагнозами были выявлены и проанализированы уровни дифференциально экспрессирующихся генов (DEG). Затем, основываясь на уровнях экспрессии «узловых генов» в образцах плазмы пациентов, провели ROC анализ [86].

В общей сложности было выделено 78 DEG, кодирующих различные клеточные процессы, в т.ч. эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и сигнальный путь PI3K-Akt. Анализ обнаруженных в образцах подтипов иммунных клеток, в частности, дендритных клеток (ДК) и макрофагов, показал наличие прямой корреляции между их активностью и экспрессией «узловых генов» [283]. Были выявлены 10 «узловых генов» – LYZ, FCER1G, CCL18, CXCL9, ALOX5,

TYROBP, C1QB, CTSS, MET и FAM20A. С помощью методов ПЦР и ИГХ подтвердили избыточную экспрессию MET и FAM20A в образцах пациентов с ПРЩЖ-АИТ. Площадь под кривой (AUC) составила 0,889 для MET и 0,825 для FAM20A. По результатам исследования были выявлены 2 «узловых гена» – MET и FAM20A, имеющих особую ценность в вопросах диагностики и лечения АИТ и ПРЩЖ [86]. Таким образом, проведенный авторами анализ баз данных GO и KEGG показала, что именно эти DEG в значительной мере вовлечены в осуществление адгезии, миграции, реализацию морфологии клеток и другие процессы, ответственные за их согласованное движение и структурную организацию тканей, и в том числе за эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Последний помимо всего прочего определяет скорость прогрессии и формирование терапевтической резистентности анапластического рака щитовидной железы [86].

Особенность сигнального пути PI3K/Akt состоит в том, что он играет ключевую роль в регуляции выживания, миграции и пролиферации клеток, определяя инициацию и темпы роста опухоли [180]. Нарушение нормального функционирования этого механизма часто встречается при ПРЩЖ [233]. Ngeow J., Eng C. (2020) показали, что изменения структуры и функции таких ключевых генов, как PI3K, Akt и PTEN, могут приводить к чрезмерной активации этого сигнального пути, обусловливающей появление опухолевых клеток [243].

Koundouros N., Poulogiannis G. (2018) провели иммуногистохимическое исследование полученных в ходе тиреоидэктомии образцов и обнаружили высокий уровень экспрессии p-Akt, Akt1 и Akt2 при АИТ, АИТ-ассоциированном ПРЩЖ и изолированном ПРЩЖ, в то время как в образцах фолликулярной ткани здоровых людей они практически отсутствовали. Кроме того, в образцах ПРЩЖ и ПРЩЖ-АИТ, как правило, полностью отсутствовала либо была резко снижена и концентрация одного из основных антионкогенов (генов-супрессоров опухолей) – PTEN, в то время как в образцах здоровой ЩЖ и пациентов с АИТ уровень этого факторы был повышен [223].

Разработав с помощью плагина MCODE программной платформы *Cytoscape* сеть PPI, авторы выявили в ней ряд высоко коррелированных субсетей, после чего,

используя плагин *cytoHubba*, определили наиболее важные «узловые» гены. В перечень 10 генов с наиболее высокими показателями величины изменения экспрессии (logFC) были включены LYZ, FCER1G, CCL18, CXCL9, ALOX5, TYROBP, C1QB, CTSS, MET и FAM20A. Все они за исключением LYZ и FCER1G продемонстрировали значительное усиление экспрессии при ПРЩЖ. Количественная ПЦР в реальном времени подтвердила, что MET и FAM20A участвуют в развитии ПРЩЖ у пациентов с АИТ. Повышение их экспрессии в образцах ПРЩЖ-АИТ также было подтверждено результатами ИГХ, что позволило сделать вывод о ключевой роли последних в туморогенезе таких опухолей [223].

MET (MET протоонкоген, рецепторная тирозинкиназа) относится к семейству рецепторных тирозинкиназ [237]. В норме сигнальный путь, опосредованный MET, поддерживает дифференцировку клеток и репарацию тканей в условиях повреждения, тогда как его аномальная экспрессия вызывает пролиферацию опухолевых клеток и способствует метастазированию [231]. Исследования предыдущих лет показали, что дендритные клетки (ДК) инфильтрируют ткани ЩЖ как при АИТ, так и при ПРЩЖ [251]. При этом при ПРЩЖ незрелые ДК, как правило, концентрируются в опухолевых узлах, тогда как зрелые – вокруг них. В то же время при АИТ эти незрелые ДК окружают фолликулы ЩЖ, тогда как зрелые ДК обнаруживаются в соединительной ткани стромы, причем, паттерн их распределения при обоих заболеваниях сходный [151].

Различают два подтипа ДК: плазмоцитоидные – способны стимулировать секрецию интерферона и регулировать активность Т-клеток, провоцируя развитие тиреоидита, и миелоидные – усиливают Т-хелперы и стимулируют секрецию цитокинов, влияющих на микроокружение опухоли. Концентрация ДК и макрофагов в очаге хронического воспаления указывает на их непосредственное участие в формировании взаимосвязи между АИТ и ПРЩЖ. ROC-анализ этой гипотезы продемонстрировал наличие статистически значимых отклонений AUC, свидетельствующих о повышенной вероятности развития ПРЩЖ у пациентов с усиленной на фоне АИТ экспрессией FAM20A и MET. Полученные результаты

позволяют заключить, что коэкспресия FAM20A и MET наблюдается как при АИТ, так и при ПРЩЖ, и может служить потенциальной мишенью для таргетной терапии этой патологии. С высокой долей вероятности именно коэкспрессия этих генов является связующим звеном в патогенезе развития ПРЩЖ на фоне АИТ (АИТ-ассоциированного ПРЩЖ) [151].

Предпочтительной стратегией лечения таких больных считается сочетание оперативного вмешательства, радиойодтерапии (РЙТ) и супрессивной TSH-терапии (подавление функции щитовидной железы за счет введения в организм больших доз ее гормонов). Вместе с тем, в ряде случаев применение подобной схемы не дает положительного результата [288, 336], обусловливая необходимость разработки новых подходов – генной терапии, иммунотерапии и других методов.

Следует отметить, что с появлением методов секвенирования генома и транскриптома диагностика ПРЩЖ на поздних стадиях изменилась – в частности, были выделены связанные с развитием этой патологии гены BRAF и RAS. Не менее важную роль играет микроокружение опухоли, определяя во многом интенсивность и характер ее роста и формирование терапевтической резистентности. В исследовании Gentles A. et al. (2015), в частности, было показано, что опухоль-инфильтрирующие иммунные клетки (как правило, это лимфоциты) влияют на прогноз пациентов с РЩЖ [324]. У онкологических больных увеличивается также доля миелоидных клеток, что ведет к иммуносупрессии и снижению общей выживаемости пациентов. Количество опухоль-ассоциированных макрофагов, при этом, по-видимому, варьирует в зависимости от вида РЩЖ. Одна из ведущих ролей в иммунном надзоре и противодействии его развитию принадлежит естественным киллерам (NK-клетки) [227].

По данным Gupta S. et al. (2001) общая выживаемость и частота рецидивов при ПРЩЖ прямо коррелирует с плотностью лимфоцитарного инфильтрата, в связи с чем, систематическая оценка микроокружения ПРЩЖ направлена на расширение понимания его патогенеза и создание рациональных подходов к лечению этой патологии [197]. Работа Ma H. et al. (2024) также проливает свет на сложное взаимодействие иммунных, стромальных клеток и тиреоцитов, позволяя

точно определить их специфические кластеры, например, популяции наивных, регуляторных CD4+ Т-лимфоцитов (CD4+ Tn Tregs), эффекторных, цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов (CD8+ Teff) и других клеток, влияющих на ось MIF–(CD74+CXCR4) [185]. Ранее именно этот сигнальный путь использовали в качестве основной мишени для проведения иммунотерапии [121], что подчеркивает ведущую роль иммунных клеток в создании и регуляции TSH-супрессивной среды и указывает на возможность их использования в качестве мишени для таргетной терапии заболевания. Примечательно, что CD4+ Tn Tregs и CD8+ Teff популяции клеток доказано играют множественную роль в осуществлении клеточных взаимодействий HASC, что согласуется с проведенными ранее исследованиями роли Т-клеток при ПРЩЖ [121, 171, 296].

Таким образом, как показывают результаты большого количества исследований, сочетание АИТ и ПРЩЖ – отнюдь не редкое явление в клинической практике [80]. Это подтверждают в том числе гистологические исследования образцов, полученных в ходе тиреоидэктомии [101]. Вместе с тем патогенез обоих заболеваний и по сей день остается до конца не изученным. Вклад в понимание механизмов их развития внесли появившиеся сравнительно недавно технологии секвенирования РНК. Благодаря им, Wu Y. et al. (2019) удалось установить, что увеличение концентрации тирозиновой протеинфосфатазы С рецепторного типа (PTPRC) повышает вероятность развития АИТ-ассоциированного ПРЩЖ [348]. Liu T.T. et al. (2023), используя анализ взвешенных сетей коэкспрессии генов, количественную ПЦР и ИГХ, определили, что уровни экспрессии ADH1B, ABR, SERPINA1 и LPAR5 при АИТ и ПРЩЖ в значительной мере перекрываются [184].

1.7 Факторы прогноза при раке щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом

Рассматривая прогноз для пациентов с ЗНО ЩЖ и ТХ, некоторые исследователи утверждают, что эволюция ПКЩЖ при сочетании с ТХ более благоприятна [256, 295]. С другой стороны, есть авторы, предполагающие, что эта

ассоциация связана с неблагоприятным прогнозом [161, 162, 328].

Рассматривая возраст как маркер прогноза ЗНО щитовидной железы на фоне ТХ отметим следующее. По данным Zirilli G. et al. (2018), отмечается тенденция к росту заболеваемости ВДРЩЖ по мере старения населения [131]. Среди молодого населения, особенно до 18 лет, наблюдаются различия морфологии и поведения опухоли [225]. Наиболее распространенным фенотипом в ювенильной популяции является агрессивное заболевание с областями инвазии в прилегающие ткани, легочными метастазами и лимфедемой [345]. Тем не менее, для этой популяции долгосрочный прогноз не зависит от данного агрессивного состояния, поскольку эти пациенты лучше отвечают на лечение, чем взрослые. Причина подобного более благоприятного прогноза у молодой популяции до конца не выяснена, но предполагается, что существуют определенные связи возраста с высокой частотой ассоциации ЗНО ЩЖ с АИТ, которым часто страдает эта популяция [131].

В работе Stanciu A.E. et al. (2015) было показано, что ожидаемый прогноз для пациентов с РЩЖ и ТХ не является удовлетворительным, что свидетельствует о необходимости более агрессивного лечения, поскольку частота рецидива у этих пациентов выше по сравнению с пациентами без наличия ЗНО ЩЖ, ассоциированной с ТХ [187]. Некоторые авторы считают, что неблагоприятный прогноз при РЩЖ на фоне ТХ не зависит от размеров опухоли, возраста и пола пациентов [107].

Реакция иммунной системы при опухолях и при АИТ существенно различается по механизму. При РЩЖ иммунный ответ более толерантен и способствует росту опухоли. При аутоиммунном заболевании реакция более агрессивна, что вызывает разрушение клеток и снижение нормальной функции железы [259, 342].

В связи с вышеизложенным роль ТХ при ПРЩЖ представляется неоднозначной ТХ считается фактором риска развития рака, но его наличие может быть связано с лучшим прогнозом для пациентов из-за иммунного ответа, возникающего в результате хронической лимфоцитарной инфильтрации, которая может контролировать агрессивность опухоли [267, 277]. Другим объяснением

является характер продукции цитокинов у пациентов с БГ, ассоциированной с ТХ, который указывает на повышенную продукцию цитокинов Th2 при сохраненных уровнях интерферона-γ и интерлейкина -17 [267].

Имеются данные о том, что клетки Th17 помимо их хорошо известной функции при аутоиммунных заболеваниях будут участвовать в противоопухолевом иммунитете. Было обнаружено, что ИЛ-17-специфичный ядерный маркер (RORγt) экспрессируется в опухолевой ткани пациентов [259]. У пациентов с высокой выраженностью экспрессии этого маркера частота метастазирования в лимфатические узлы была ниже, эти данные свидетельствуют, что ИЛ-17 может ингибировать этот процесс и оказывать противоопухолевую активность в опухолевом микроокружении пациентов с ТХ или без нее [143, 363].

При БГ наличие сильного гуморального иммунного ответа, по-видимому, защищает от возникновения тиреоидита. При анализе воспалительного инфильтрата у пациентов с ТХ и БГ наблюдалась высокая концентрация активированных NK-клеток и более высокое соотношение макрофагов M1/M2, что может способствовать у пациентов более высокой активности противоопухолевого иммунитета и низкой агрессивности РЩЖ [232, 307].

Известно, что Foxp3 связан с развитием аутоиммунных заболеваний, появляется все больше доказательств его подавляющей роли в развитии противоопухолевой реакции. При заболеваниях щитовидной железы роль этого фактора до конца не установлена, но некоторые авторы показали, что более высокая экспрессия Foxp3 коррелирует с большей агрессивностью опухоли у пациентов с ТХ [54, 98].

Помимо того, что антитела к тиреопероксидазе и антитиреоглобулину (анти-Tg) являются маркерами АИТ, они, по-видимому, связаны с ПРЩЖ как возможный фактор риска; однако наличие этих антител ассоциировано с лучшим прогнозом для этих пациентов [326]. Что касается запуска метастазирования, у пациентов с анти-ТПО и анти-ТГ частота отдаленных метастазов ниже, чем у пациентов без этих антител, что, возможно, указывает на защитную реакцию наличия данных факторов [327].

Своевременное использование молекулярных маркеров способствует прогнозу с выживаемостью 97 % в случае раннего выявления опухоли [97, 269]. В то же время у пациентов, у которых возникают метастазы в лимфатические узлы, наблюдается тенденция к повышению частоты рецидивов заболевания, что снижает выживаемость больных РЩЖ [252]. Идентификация биомаркеров, связанных с агрессивностью опухоли, может помочь в диагностике и прогнозировании прогрессирования опухоли, тем самым улучшая результаты лечения [3, 269].

Экспрессия иммуномодулирующих белков, таких как лиганд программируемой смерти 1 (PD-L1), в неопластических клетках связана с более агрессивными характеристиками опухоли и неблагоприятным прогнозом при различных типах РЩЖ [1, 97, 269].

Lubin D. et al. (2018) проанализировали экспрессию PD-L1 при РЩЖ и обнаружили, что экспрессия PD-L1 при первичной опухоли сильно коррелирует с возникновением метастазов в локальные лимфатические узлы и с большей агрессивностью опухоли и худшим прогнозом [252]. Ahn S. et al. (2017) заметили, что PD-L1 в большей степени экспрессируется при поздних стадиях РЩЖ, таких как АКЩЖ и ФКЩЖ [106].

Используемый в качестве биомаркера окислительного повреждения ДНК 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-OHdG) также, возможно, ассоциирован с развитием ЗНО ЩЖ. Хотя и несколько менее очевидно, у пациентов с ТХ и БГ также наблюдается экспрессия этого биомаркера, обусловленная окислительным стрессом, что, возможно, может способствовать развитию РЩЖ [241].

Остеопонтин - секретируемый гликопротеин - связан с рядом физиологических и патологических процессов, таких как заживление ран, канцерогенез, воспаление. Опухолевые клетки с высоким метастатическим потенциалом экспрессируют более высокие уровни остеопонтина, что связано с неблагоприятным прогнозом для пациентов при некоторых ЗНО. В отношении ТХ в ряде исследований показано, что экспрессия остеопонтина положительно коррелирует с наличием метастазов в лимфатических узлах [191, 220]. При анализе

экспрессии остеопонтина у пациентов с ПРЩЖ, ассоциированным с ТХ, было установлено, что его экспрессия была значительно ниже, чем у пациентов без опухоли. Это позволяет предположить, что сопутствующее наличие ТХ может снизить агрессивность ПКЩЖ, негативно регулируя экспрессию остеопонтина [247].

БГ является основной причиной гипертиреоза [96, 140]. Наличие БГ повышает риск развития ВДРЩЖ по сравнению с пациентами без АИТ [132]. MacFarland S.P. et al. (2018) отметили, что у пациентов с ВДРЩЖ, связанным с БГ, общие характеристики заболевания у пациентов совпадают с таковыми у больных с изолированным ВДРЩЖ. Этот результат сохранялся в течение длительного времени, что позволяет предположить, что наличие БГ не изменяет течение ВДРЩЖ в этой популяции [132].

Показано, что экспрессия ЦОГ-2 (индуцибельной изоформы циклооксигеназы), фермента, катализирующего образование простагландинов из арахидоновой кислоты, связана с такими патологическими состояниями, как стресс и воспаление, а его повышенная активность связана с возникновение некоторых видов неоплазий, в том числе тиреоидных [244]. Krawczyk-Rusiecka K. et al. (2014) отметили, что уровень экспрессии гена ЦОГ-2 был значительно выше у пациентов с ПРЩЖ, чем в образцах пациентов с доброкачественными узлами ЩЖ и ТХ. Кроме того, у пациентов с БГ было отмечено, что уровень экспрессии ЦОГ-2 аналогичен таковому у пациентов с доброкачественными узлами. Эти данные свидетельствовали о том, что ЦОГ-2 не участвует в механизмах, обеспечивающих молекулярную ассоциацию ТХ и ПРЩЖ [224].

Цитокератин 19 (CK19) — белок, входящий в состав цитоскелета эпителиальных клеток, уровень его экспрессии в ПРЩЖ является высоким, следовательно, он является маркером данного типа опухоли [276]. p63, который является представителем семейства генов-супрессоров опухолей p53, также считается маркером РЩЖ [148]. Анализируя экспрессию этих маркеров, Divani S.N. et al. (2016) заметили, что все образцы были положительными на CK19. Что касается p63, примерно 66 % образцов были положительными. Это позволяет

предположить, что хотя p63 и специфичен, он обладает более низкой чувствительностью при ПРЩЖ, чем CK19 [164].

МикроРНК (миРНК) представляют собой некодирующие РНК, действующие как негативные регуляторы генов и участвующие в ряде клеточных функций, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз [92]. Таким образом, изменения регуляторной функции микроРНК являются звеном онкогенеза. Анализ экспрессии некоторых РТС-связанных микроРНК показал, что у пациентов с БГ наблюдались промежуточные уровни экспрессии микроРНК 146b, 221 и 222 по сравнению с людьми без признаков заболевания. Эти данные указывает на то, что микроРНК могут оказывать влияние на развитие ПКЩЖ у пациентов с БГ [206].

Мультифокальный ПКЩЖ связан с более высокой частотой рецидивов, отдаленными метастазами и худшим прогнозом, чем однофокальный рак. Dong S. et al. (2015) считают, что выявление высоких уровней АТ-ТПО свидетельствует о мультифокальной опухолью у пациентов с БГ, что предполагает использование этого маркера в качестве параметра для выбора хирургического лечения. По мнению авторов, тотальная тиреоидэктомия является наиболее эффективным методом лечения [137].

АТ-ТПО и анти-Tg являются наиболее распространенными аутоантителами, обнаруживаемыми у пациентов с ТХ, а также могут обнаруживаться в низких концентрациях у пациентов с нетоксическим зобом без нарушений функции щитовидной железы. Анализ паттерна эпитопов, представленных в различных группах пациентов с аномалиями ЩЖ, показал, что паттерн распознавания анти-Tg у пациентов с ТХ-ассоциированным ПКЩЖ был сходным с таковым у пациентов с АИТ, чем у пациентов только с опухолью [16]. Ряд авторов приходят к выводу, что характер эпитопов варьирует в зависимости от наличия или отсутствия инфильтрата лимфоцитов в этих клетках [143, 263].

Болезнь, связанная с IgG4, представляет собой относительно недавно выявленный синдром, характеризующийся высокими уровнями IgG4 при некоторых состояниях, например, при БГ [65]. Это иммуноопосредованное состояние, патогенез которого до сих пор полностью не изучен [334]. Пациенты с

папиллярной карциномой типа Вартина, с редким вариантом РЩЖ с различным клиническим течением и плотной лимфоцитарной инфильтрацией продемонстрировали корреляцию с высокими уровнями IgG4 при сочетании опухоли с ТХ. Эти данные позволяют предположить, что наличие IgG4 в этих состояниях может быть показательным при этом подтипе ТХ [354].

Li Y. et al. (2012) по результатам гистологического исследования показали, что при ТХ наблюдается положительная корреляция с уровнем IgG4. Наличие IgG4 у пациентов с ТХ и РЩЖ встречается чаще, чем его отсутствие, и связано с худшим прогнозом [133].

Метаанализ показал наличие значимой взаимосвязи между тиреоидитом, РЩЖ и двусторонней микрокарциномой щитовидной железы [138, 345]. Эта ассоциация часто выявляется у женщин при наличии ПКЩЖ [101]. Сопутствующее наличие аутоиммунного тиреоидита и ПКЩЖ, вероятно, ответственно за раннее выявление скрытых неопластических изменений в железе, что в свою очередь может способствовать более благоприятному прогноза [202].

Выявление Tg связано с менее благоприятным прогнозом заболевания, однако известно, что наличие анти-Tg мешает количественному определению сывороточного Tg, поэтому наличие анти-Tg у пациентов с ТХ может влиять на прогноз заболевания [325]. Специфичность анти-Tg-эпитопов, распознаваемых этими аутоантителами, объясняет персистенцию карциномы даже после процедуры тотальной или частичной тироидэктомии, что подтверждено данными ряда авторов [298]. Lupoli G.A. et al. (2015) установили, что неспецифичность антител в некоторых эпитопах связана с более низкой частотой рецидивов РЩЖ, что является достаточно эффективным инструментом прогнозирования результатов лечения и более точного прогноза исхода [268].

Установлено, что уровень анти-Tg сильно коррелирует с наличием РЩЖ, ассоциированным с ТХ, что было показано в работе Hwangbo Y., Park Y.J. (2018). Эти авторы также обнаружили, что анти-Tg коррелирует с уровнем С-реактивного белка (СРБ), характеризуемым как маркер рецидива рака, воспаления и худшего прогноза. Также было отмечено, что концентрации ИЛ-10 и ИЛ-4 присутствуют в

больших количествах при сочетании РЩЖ и ТХ [182]. Корреляции уровней анти-ТГ, СРБ, ИЛ-10 и ИЛ-4 были продемонстрированы у пациентов с рецидивом ТХ-РЩЖ, тогда как Tg не коррелировал с этим сочетанием, что свидетельствовало о том, что анти-Tg является важным прогностическим фактором, указывающим на менее благоприятный прогноз у данной категории пациентов [81, 268].

Отмечено, что повышенная продукция ИЛ-4 и 10 наблюдается как при ТХ [187], так и при БГ [195]. Присутствие ИЛ-4 в тканях, окружающих опухоль, ассоциировано с некоторыми характеристиками ЗНО, такими как антиапоптотическая активность, выживаемость опухолевых клеток, метастазирование и инвазия в нескольких моделях in vitro [186]. По этой причине высокие уровни ИЛ-4 в опухолевой ткани у пациентов с ТХ и РЩЖ связаны с неблагоприятным прогнозом [205].

Рецептор ИЛ-4 считается терапевтической мишенью при анапластической карциноме щитовидной железы [205]. При этом полагают, что наличие ИЛ-10 защищает опухоль от действия эффекторов иммунной системы и может контролировать пролиферацию и дифференцировку Т-клеток [204]. Эти цитокины поддерживают рост и агрессивность опухоли щитовидной железы, сопровождающиеся неблагоприятным прогнозом. ИЛ-4 и ИЛ-10 являются факторами реализации Th2-ответа, профиль которого отличается от профиля, наблюдаемого при ТХ, где обнаруживается преобладающий ответ Th1 с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов [102].

Stanciu A.E. et al. (2015) отмечают, что у пациентов с ТХ и РЩЖ наблюдается сдвиг цитокинового профиля и значительное увеличение продукции цитокинов Th2 [187]. Zivancevic-Simonovic S. et al. (2015) показали, что увеличение концентрации цитокинов Th2 сопровождается поддержанием высокого уровня продукции инферферона-γ и ИЛ-17 [124].

Yu Y. et al. (2016) выдвинули гипотезы о сопутствующем возникновении этих двух заболеваний: первое относится к карциноме как посреднику развития аутоиммунитета [107]. В рамках второй гипотезы постулируется, что лимфоцитарная инфильтрация и продукция IgG4 при ранее имевшемся

аутоиммунном воспалении способствуют возникновению РЩЖ. Эти изменения сочетаются с повышенной продукцией TGF-альфа1, а также наличием регуляторных Т-клеток (Treg) и Th2. Эти данные в определенной мере подтверждаются исследованиями последних лет [249].

1.8 Интраоперационный нейромониторинг как основа «безопасной хирургии» при лечении опухолей щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита

Изменения голоса являются наиболее частыми осложнениями хирургического лечения заболеваний ЩЖ [84, 352]. Основными причинами послеоперационных вокальных изменений являются повреждения ВГН или наружной ветви верхнего гортанного нерва (НВГН), однако это состояние может быть минимизировано в случае сохранения вышеуказанных нервных структур [5, 279].

Рутинная диссекция и прямая визуализация ВГН, которая была впервые описана Лахи в 1938 г. для сохранения ВГН при тиреоидэктомии, по-прежнему считаются «золотым стандартом» техники выполнения вмешательства. Тем не менее, анатомическая целостность нерва не гарантирует сохранение функции этого нерва.

Интраоперационный нейромониторинг (ИОНМ) - метод, основанный на функциональной оценке состояния нервов, применяющийся в дополнение к визуальной идентификации [27, 77]. Впервые применение методов идентификации с электрической стимуляцией ВГН и НВГН в хирургии ЩЖ с использованием эндоларингеальной баллонной спирографии было описано в 1966 г. в экспериментальном исследовании. Сообщалось о зарегистрированых изменениях давления на эндоларингеальном баллоне после стимуляции ВГН у двух пациентов [160].

В 1970 г. Ридделль указал, что во время стимуляции ВГН функция голосовых связок может быть оценена с помощью интраоперационной ларингоскопии,

однако, если ларингоскопия недоступна, может быть применена техника пальпации гортани. После этой публикации для оценки стимуляции ВГН были предложены методы пальпации гортани, голосового наблюдения, мониторинга голосового давления, эндоскопически имплантированных внутримышечных электродов, внутримышечных электродов, имплантированных через перстневидную мембрану, поверхностных электродов на основе эндотрахеальной трубки и постгортанных поверхностных электродов [211].

Несмотря на то, что визуальная идентификация является золотым стандартом сохранения ВГН при тиреоидэктомии, визуализация нерва может быть затруднена. Этому способствуют такие факторы, как анатомические вариации ВГН, рецидивный зоб, изменения железы вследствие длительного приема тиреостатиков, загрудинная локализация опухоли или опухоль с поражением и прорастанием в окружающие анатомические структуры.

Применение ИОНМ способствует выявлению сложно идентифицируемых вариациях ВГН, частота которых составляет до 26 % [217, 272]. Продемонстрировано, что ИОНМ увеличивает частоту идентификации нервов с 93 % до 100 % при выполнении первичной тиреоидэктомии [209]. При выполнении повторных вмешательств локализация нерва изменяется в 80 % случаев, при этом примерно в 60 % случаях отмечается прохождение нерва через рубец или фиброзную ткань, оставленную после выполнения предыдущих операций [284]. Частота визуальной идентификации ВГН составляет 45 %, тогда как при использовании ИОНМ значение этого показателя может быть увеличено до 91 %, а при наработке опыта выполнения ИОНМ можно идентифицировать нерв в 100 % случаев [245].

В 2006 г. была создана Международная исследовательская группа по нейромониторингу гортанных нервов в хирургии ЩЖ и паращитовидной железы. Члены группы опубликовали руководство по стандартизации мониторинга ВГН в 2011 г., а также руководство по стандартизации мониторинга наружной ветви гортанного нерва в 2013 г. В дальнейшем были представлены руководства, одно из которых касалось этапной тиреоидэктомии при односторонней потере сигнала

(Lost of signal, LOS) во время тиреоидэктомии, в другом руководстве были рассмотрены особенности касалось оптимального управления ВГН при инвазивном РЩЖ с использованием хирургических, гортанных и электронейрофизиологических данных [219]. Как известно, моторная иннервация как приводящих, так и отводящих внутренних мышц гортани обеспечивается ВГН, за исключением перстневидной мышцы (ПМ). Иннервация ПМ, которая является тензорной мышцей голосовой связки, обеспечивается НВГН. Кроме того, внутренняя ветвь верхнего гортанного нерва (ВВГН) выполняет сенсорную функцию [301]. Было показано, что иннервация гортани более сложна и изменчива, чем при классическом анатомическом описании, в анатомических исследованиях последних десятилетий были продемонстрированы нейронные связи между НВГН и ВГН, ВВГН и ВГН, а также НВГН и ВВГН [292].

Моторные функции как ВГН, так и НВГН, могут быть оценены интраоперационно с помощью ИОНМ [135, 308]. Функция перстневидно-щитовидной мышцы, которая является основной приводящей мышцей голосовых связок, может быть оценена с помощью ИОНМ и эндотрахеальной трубки с использованием поверхностного электрода. Функцию ПМ можно оценить путем визуализации ее движения [73, 203, 212]. Кроме того, функции других мышц гортани и прилегающих мышц можно контролировать с помощью многоканального ИОНМ [213].

В исследованиях, проведенных с использованием ИОНМ, было показано, что передняя ветвь имеет двигательную функцию во всех случаях и отходит как к приводящим, так и отводящим мышцам [323]. В дополнение к моторной функции передней ветви задние ветви могут содержать приводящие и отводящие двигательные волокна [208, 313].

Несмотря на сообщения о том, что НВГН является единственным двигательным нервом ПМ, было продемонстрировано, что ВГН или его экстраларингеальные ветви способствуют двигательной иннервации ПМ [246, 289]. После иннервации НВГН ПМ дистальные ветви проникают в гортань, достигают 1/3 передней части щитоподъязычной мышцы и соединяются с ВГН.

Это соединение было названо коммуникационным нервом, который выявляется в 41-85 % случаев при анатомических исследованиях [292, 347]. Электромиографические данные о функции голосовой связки, позволяющие мониторировать активность коммуникационного нерва человека, в дополнение к оценке сокращений ПМ стимуляцией НВГН, могут быть получены путем использования эндотрахеальных поверхностных электродов в 70-80 % случаев [183, 242, 346]. НВГН также обеспечивает ипсилатеральную иннервацию задней перстнечерпаловидной мышцы, которая является основным расширителем голосовой щели, а в одной трети случаев - функционированию голосовых складок [194, 239]. Двигательная иннервация перстнечерпаловидной мышцы, которая является основным компонентом верхнего пищеводного сфинктера, может иннервироваться ВГН или НВГН в дополнение к глоточному сплетению. У пациентов с предоперационным параличом голосовых связок (ПГС) электрофизиологическая активность голосовых связок может быть обнаружена при стимуляции ВГН в 15-50 % всех случаев, когда ВГН анатомически интактен [317].

Несмотря на нарушения функции ВГН может сохраняться остаточная функция, которая может быть важным фактором предотвращения атрофии голосовых связок [346].

Предоперационный ПГС может протекать бессимптомно в 30-40 % случаев. В этой ситуации наличие остаточной моторной иннервации голосовых связок может быть достаточно сильным. При обнаружении электрофизиологической активности парализованного ВГН анатомическая целостность нерва должна быть сохранена ипсилатерально для поддержания нервного тонуса и предотвращения атрофии голосовых связок [207, 257].

Применение ИОНМ позволяет определить причину и локализацию поражения ВГН во время выполнения оперативного вмешательства. До изобретения ИОНМ пересечение или травматизация нерва зажимом считались наиболее частыми причинами повреждения ВГН. С началом применения ИОНМ тракция во время выполнения операции стала одной из наиболее распространенных причин травматизации ВГН, ее частота составляет от 67 % до

93 % от всех травм ВГН [294, 349].

В исследовании Dionigi G. et al. (2016) были проанализированы данные 281 пациента из 3142 после выполнения тиреоидэктомии, при котором наблюдались повреждения ВГН. Этиологическим фактором была тракционная травма (71 %), за которой следовали термическая (17 %), компрессионная (4,2 %), зажимная (3,4 %), лигатурная (1,6 %), аспирационная травма (1,4 %) и пересечение ВГН (1,4 %). Большинство тракционных травм приводило к транзиторному ВКП, а частота постоянного ВКП составила 1,4 %. Кроме того, частота постоянного ВКП составила 28 % для термических, 50 % для зажимных и 100 % для пересеченных травм. В отличие от ВГН, более 50 % травм НВГН были вызваны рассечением нервов [300].

Резюме

Таким образом, рак щитовидной железы является наиболее распространенным эндокринным злокачественном новообразованием. В мире ежегодно регистрируется все большее рекордное количество новых случаев этого заболевания, преимущественно у женщин.

Проведенный анализ литературных данных показал, что в большинстве сообщений авторы указывают, что наличие аутоиммунных заболеваний ЩЖ является фактором, повышающим риск развития РЩЖ. Проблема сочетанного поражения щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом, с признаками малигнизации остаётся актуальной проблемой современной онкологии и эндокринологии. Дискутабельными и не до конца изученными являются вопросы патогенетических и клинических механизмов, связывающих эти два заболевания. Согласно данным литературы, связь между аутоиммунным тиреоидитом и раком щитовидной железы может быть обусловлена наличием аутоиммунного ответа, который развивается вместе с противоопухолевым иммунным ответом. Поэтому пациенты с диагностированным аутоиммунным заболевание щитовидной железы должны находиться под тщательным наблюдением специалистов с периодической оценкой гормонального статуса щитовидной железы и аутоантител, а также проведением цитологического исследования узловых образований с целью

мониторинга возможной малигнизации процесса.

Все приведенные выше экспериментальные данные в совокупности подтверждают точку зрения, согласно которой изучение ряда феноменов, связанных с пролиферативными и воспалительными стимулами, может способствовать объяснению эпидемиологической ассоциации ПРЩЖ с аутоиммунным тиреоидитом. Для объяснения повышенного риска сочетания ЗНО ЩЖ с ТХ приводятся данные об индукции окислительных поражений ДНК вследствие хронического воспаления и смещения иммунного ответа в сторону Th2-ответа. Роль различных типов иммунного ответа и особенностей иммунопатогенеза при сочетании аутоиммунных заболеваний и опухолей железы изучена недостаточно. Мы надеемся своей работой внести посильный вклад в уточнение этих механизмов, что в свою очередь позволит обосновать совершенствование алгоритмов ведения пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и опухолями щитовидной железы.

Несмотря на то, что визуальная идентификация является золотым стандартом сохранения ВГН при тиреоидэктомии, визуализация нерва может быть затруднена в случае наличия этиологических факторов, таких как анатомические вариации ВГН. Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют работы, в рамках которых было бы проведено сравнение результатов выполнения гемитиреоидэкомии и тиреоидэктомии у пациентов с РЩЖ в сочетании с АИТ с аналогичными исходными клиническими и патологическими факторами риска. Остается нерешенным вопрос выбора оптимального хирургического подхода при сочетании обсуждаемых патологий щитовидной железы, сроков его проведения и объема, чему и будет посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация и этапы исследования (дизайн работы)

На базе ГБУЗ ККБ №2 МЗ КК Межтерриториальный центр эндокринной хирургии (г. Краснодар) проведено исследование, в рамках которого были обследованы и прооперированы 637 пациента из 1500 проходивших лечение и обследование в плановом порядке с раком щитовидной железы и аутоиммунными тиреопатиями щитовидной железы, в том числе 516 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ и 121 пациент с болезнью Грейвса, обратившиеся в центр в период с 2012 по 2024 гг.

Использовали следующие **критерии включения** пациентов в исследование:

— возраст пациентов старше 18 лет;

— коллоидный зоб;

— доброкачественные опухоли щитовидной железы;

— рак щитовидной железы, в том числе в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом;

— подтвержденная болезнь Грейвса, в том числе в сочетании с РЩЖ;

— подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

— признаки генетически обусловленной и врожденной патологии;

— подтвержденный анапластический и низкодифференцировонный рак щитовидной железы;

— наличие тяжелой сопутствующей патологии на момент обследования пациента;

— наличие психических заболеваний;

— хронический алкоголизм и наркомания.

В **качестве критериев** исключения пациентов из исследования рассматривали отказ пациента от участия в исследование по различным причинам.

Распределение пациентов представлено на Рисунке 2.1.

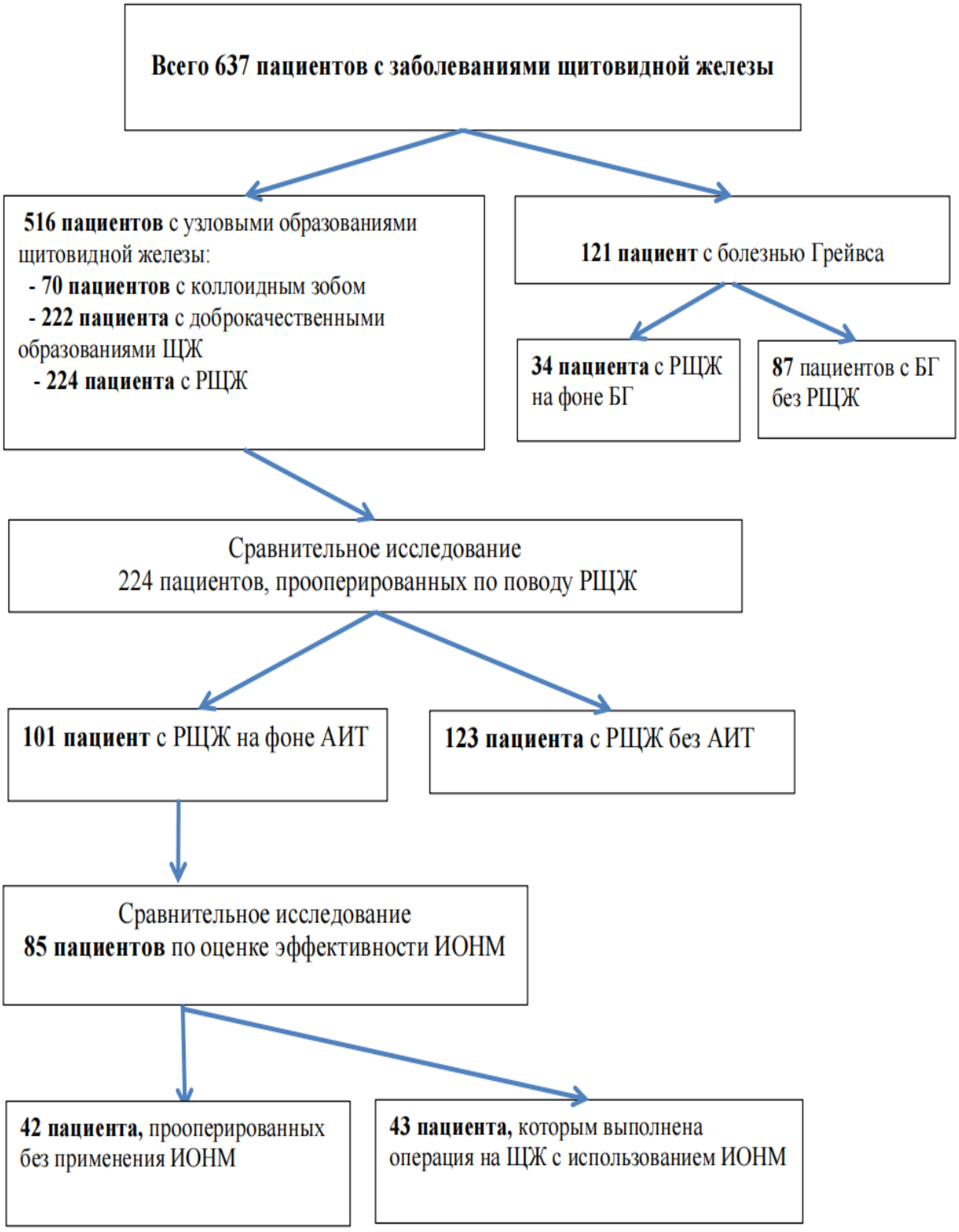


Рисунок 2.1 – Распределение пациентов, включенных в исследование

Для анализа материал был структурирован по двум независимым признакам: гистологическому варианту опухоли и наличию фонового аутоиммунного поражения ЩЖ. По гистологическому варианту выделяли папиллярную карциному, включая классический и фолликулярный варианты, фолликулярную карциному. По наличию аутоиммунного поражения выделяли группу рака на фоне тиреоидита Хашимото (n = 101) и группу рака без признаков АИТ (n = 123). Диагноз АИТ верифицированным при морфологическом подтверждении лимфоцитарной инфильтрации и изменений паренхимы в удалённой железе.

Оценивали демографические данные, результаты предоперационного клинического обследования, УЗИ ЩЖ, ТАБ, лабораторные показатели, в том числе результаты молекулярно-генетического исследования, интра- и послеоперационного гистологического исследования.

Сопоставляли данные ТАБ и срочного гистологического исследования. Также сопоставляли данные ТАБ и молекулярно-генетического исследования. В качестве референсного использовали метод послеоперационного гистологического исследования.

На основании полученных результатов были рассчитаны диагностические характеристики использованных методов.

Для расчёта показателей применяли стандартные формулы:

Чувствительность (Sensitivity) = TP / (TP + FN) x100% (2.1)

Специфичность (Specificity) = TN / (TN + FP) x100% (2.2)

Положительная прогностическая ценность (PPV) = TP / (TP + FP) x100% (2.3)

Отрицательная прогностическая ценность (NPV) = TN / (TN + FN) x100% (2.4),

где TP - истинно положительные результаты, FN - ложноотрицательные результаты, TN - истинно отрицательные результаты, FP -ложноположительные результаты.

На **первом этапе** работы был проведен ретроспективный анализ результатов диагностики заболеваний ЩЖ у 516 пациентов по поводу узлового и многоузлового зоба, поступивших в стационар для уточнения диагноза и дальнейшей тактики лечения (Рисунок 2.2).

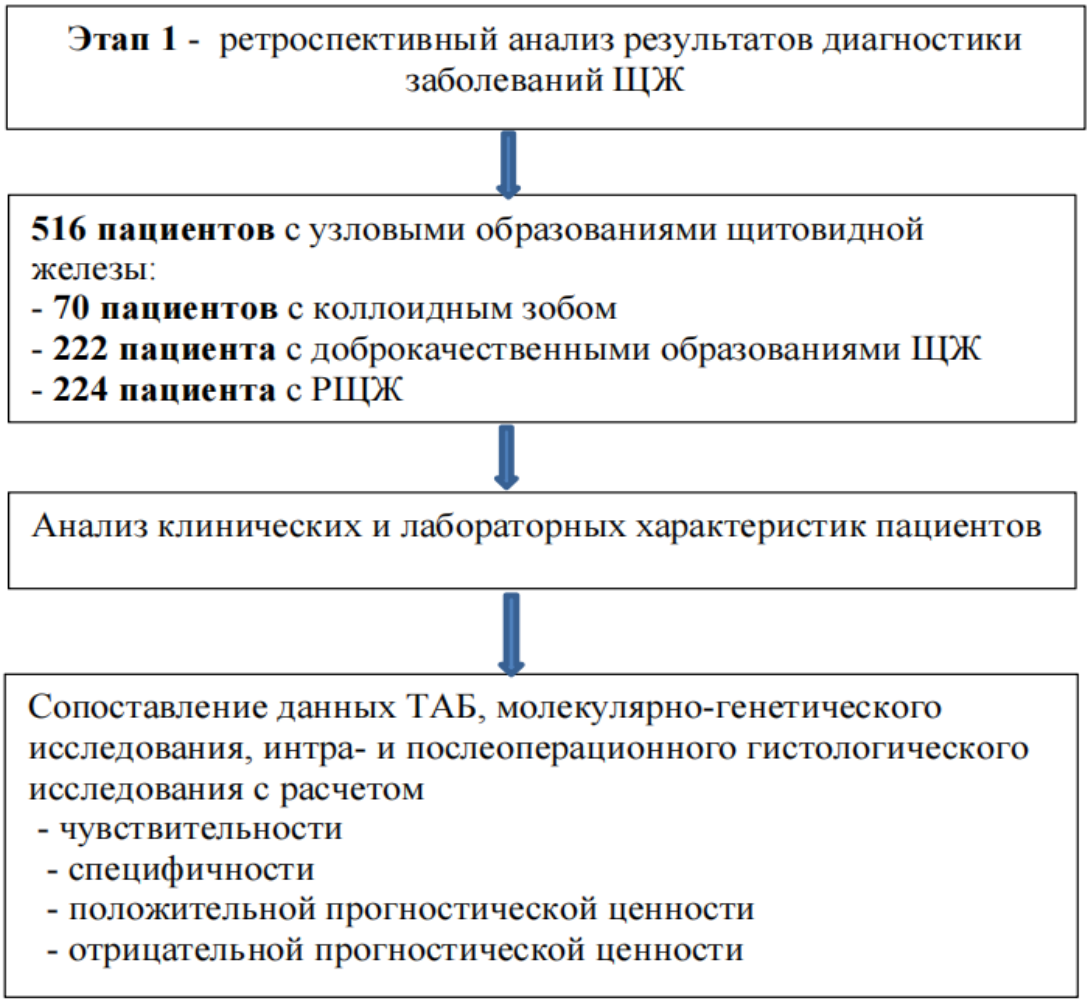


Рисунок 2.2 – Дизайн этапа 1 исследования

Всем поступившим пациентам с узловыми образованиями ЩЖ на амбулаторном этапе, в отделении выполняли ТАБ ЩЖ для определения дальнейшей тактики лечения.

Второй этап исследования был посвящен оценке результатов хирургического лечения 224 пациентов с РЩЖ, в том числе 101 пациента с РЩЖ на фоне АИТ и 123 пациентов с РЩЖ без признаков АИТ. Также выполнена сравнительная оценка результатов обследования и лечения 121 пациента с БГ с РЩЖ и без. На данном этапе исследования из 101 пациента с РЩЖ на фоне АИТ 85 пациентам был выполнен сравнительный анализ применения ИОНМ и без него при выполнении ТЭ.

Дизайн данного этапа работы представлен на Рисунке 2.3 в виде ретроспективно-проспективного исследования.

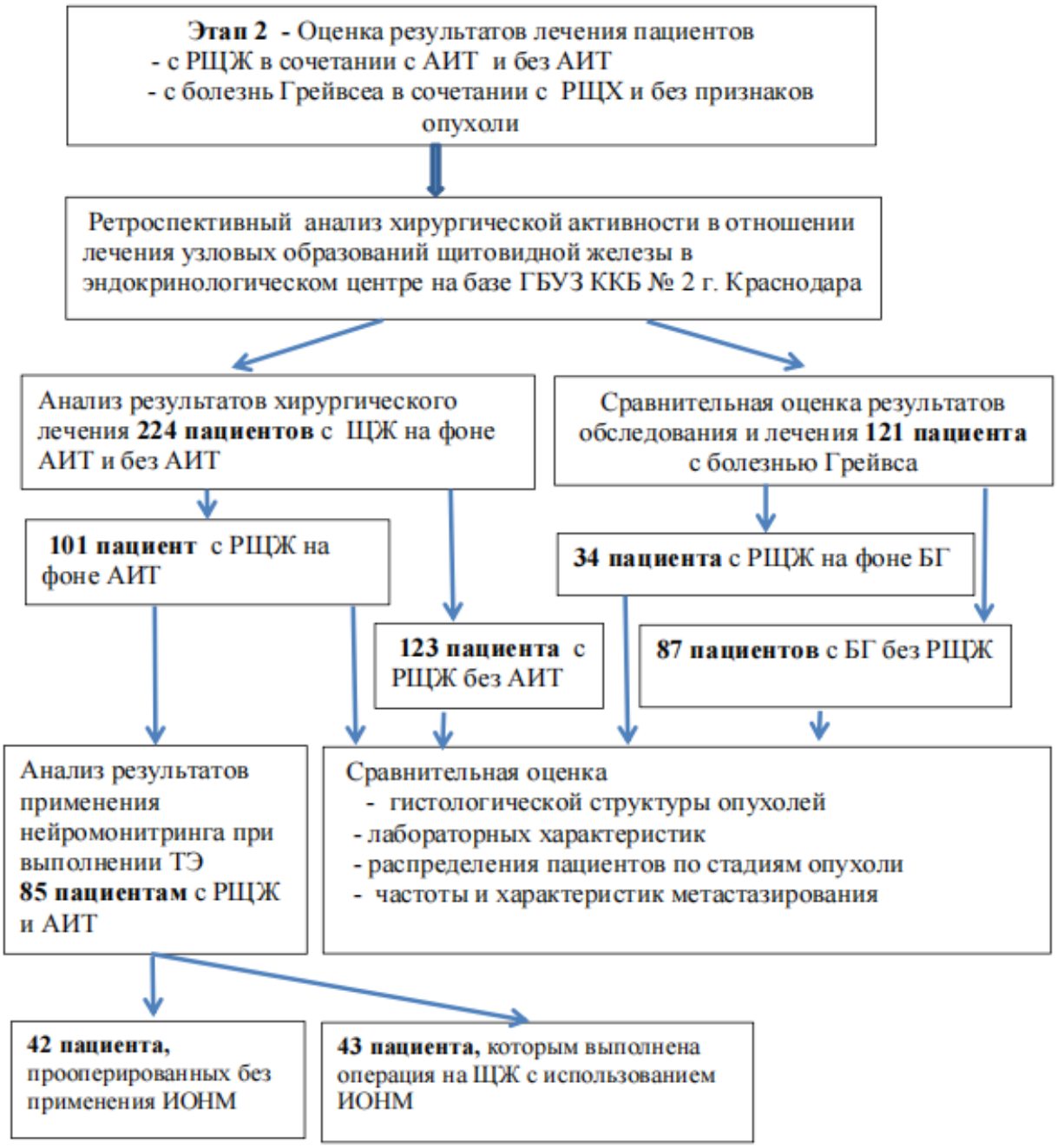


Рисунок 2.3 – Дизайн этапа 2 исследования

В рамках ретроспективной части исследования был выполнен анализ хирургической активности и были представлены сведения об общем количестве оперативных вмешательств, выполненных по поводу узловых образований ЩЖ.

Было проведено сопоставление количества выполненных оперативных вмешательств с частотой послеоперационных осложнений. Также определяли частоту метастазирования РЩЖ в центральные (ЦЛУ) и латеральные лимфоузлы

(ЛЛУ) шеи при сочетании опухоли с АИТ, определяли необходимость удаления клетчатки этой зоны при хирургическом лечении РЩЖ.

В рамках проспективной части исследования были проанализированы результаты хирургического лечения 224 пациентов, которым выполнялись оперативные вмешательства, в том числе 101 пациент с РЩЖ на фоне АИТ и 123 пациента с отсутствием признаков аутоиммунного поражения ЩЖ. Распределение больных по возрасту представлено в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины (n=28)		Женщины (n=196)		Всего (n=224)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18-40	9	32,1	52	26,5	61	27,2
40-60	15	53,6	106	54,1	121	54,0
Старше 60 лет	4	14,3	38	19,4	42	18,8

По особенностям диагностики РЩЖ и объему оперативного вмешательства пациенты были разделены на 4 группы:

группа 1 – 192 пациента (85,7 %) с цитологически верифицированным РЩЖ, у которых на основании дооперационного УЗИ лимфоузлов VI зоны шеи было исключено метастазирование в регионарные лимфоузлы. Этим пациентам выполняли экстрафасциальную тиреоидэктомию (ТЭ) с профилактической центральной лимфаденэктомией (ЦЛА);

группа 2 – 15 пациентов (6,7 %) с доброкачественным цитологическим результатом, у которых запланированный объем вмешательства (гемитиреоидэктомия) был расширен до ТЭ с профилактической ЦЛА после срочного гистологического исследования, по результатам которого РЩЖ был верифицирован интраоперационно;

группа 3 – 5 пациентов (2,2 %), у которых не было выявлено по заключениям

ТАБ признаков неоплазии, но при этом пункция выполнялась через 3 месяца повторно с результатом атипия неясного генеза. Данной группе пациентов была выполнена экстрафасциальная гемитиреоидэктомия (ГЭ) с удалением перешейка ЩЖ. В данной группе РЩЖ был диагностирован после получения окончательного результата гистологического исследования. В этих случаях тотальная ТЭ с профилактической ЦЛА выполнялась в качестве второго этапа хирургического лечения, учитывая размеры опухоли;

группа 4 – 12 пациентов (5,4 %) с регионарным метастазированием в лимфоузлы II-V уровня (стадия pTl-4aNlb), верифицированным до операции цитологически. Им была выполнена экстрафасциальная ТЭ в сочетании с лечебной ЦЛА (VI уровень) и фасциально-футлярной лимфадендэктомией (II-V уровень).

Оценка результатов проводилась по данным окончательного гистологического исследования. Учитывалась гистологическая структура, размер опухоли (стадия РЩЖ по TNM 8 редакции) и наличие регионарных метастазов.

В большей части наблюдений РЩЖ был представлен опухолями диаметром от 1 до 4 см (T1b – T2), не распространяющимися за пределы ЩЖ. У 37 (16,5 %) больных было установлено внутриорганное метастазирование в контралатеральную долю (mpT1b-3), не выявленное до гистологического исследования. У 26 из них был папиллярный, а у 11 - фолликулярный рак.

Была установлена следующая градация размеров первичного очага: микрофокус - опухоль менее 0,5 см; от 0,5 до 2 см (соответствует стадии T1a), от 2 до 4 см (соответствует стадии T1b) и более 4 см (соответствует стадии Тз и T4). Как указано выше, среди обследованных 224 больных стадия T4 выявлена была у одного пациента.

Микрофокусы опухоли выявлены в 105 наблюдениях (46,9 %), опухоли от 0,5 до 2 см – в 85 наблюдениях (37,9 %), опухоли от 2 до 3 см – в 33 наблюдениях (14,7 %), опухоль около 4 см – в одном наблюдении (0,5 %) (Рисунок 2.4).

Инвазивный рост опухоли выявлен у 216 пациентов (81,2 %), экспансивный рост – в 19 наблюдениях (7,1 %), мультифокальность – в 45 случаях (16,9%) (Рисунок 2.5).

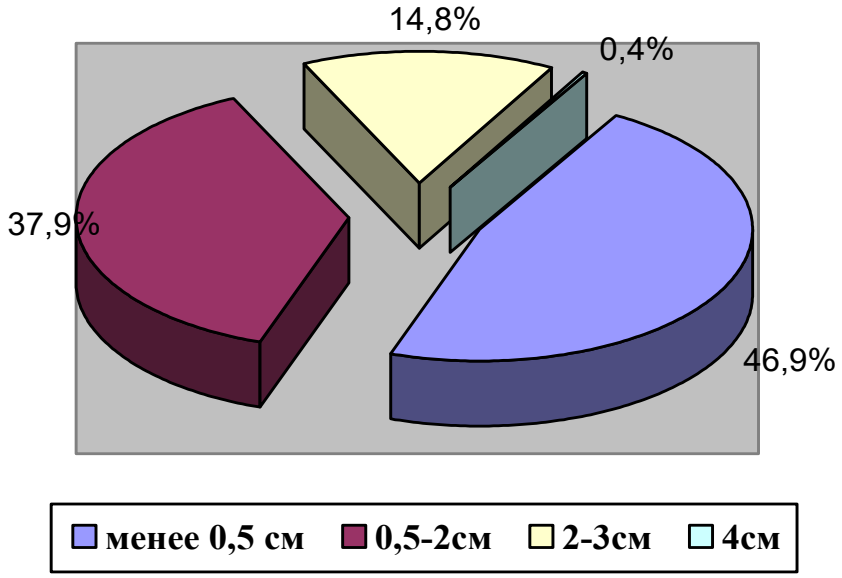


Рисунок 2.4 – Распределение пациентов с РЩЖ в зависимости от размера первичного опухолевого очага

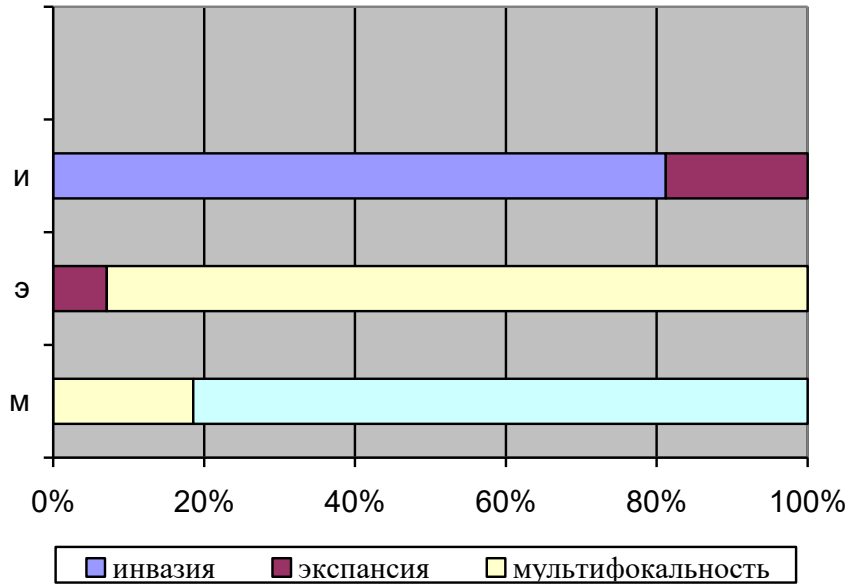


Рисунок 2.5 – Распределение пациентов с РЩЖ в зависимости от опухолевых характеристик (И – инвазия, Э – экспансия, М – мультифокальность)

Также в рамках данного этапа работы было проведено пилотное исследование по оценке результатов применения нейромониторинга функции нервов гортани при хирургическом лечении РЩЖ в сочетании с АИТ. Оперативные вмешательства производились 85 пациентам из вышеуказанной

когорты (101 пациент с РЩЖ при наличии признаков АИТ), в том числе 25 пациентам с папиллярным раком, 36 – с фолликулярным раком, 24 – с фолликулярным вариантом папиллярного рака.

Были сформированы 2 группы пациентов, сходные по демографическим и клиническим характеристикам:

группа 1 (сравнения) – 42 пациента, которым производилось стандартное оперативное вмешательство без применения ИОНМ;

группа 2 (основная) – 43 пациента, оперированных с использованием методики ИОНМ.

При выполнении вмешательства фиксировали данные ИОНМ: период реполяризации электромиографического сигнала с n.vagus, оценивали длительность поиска возвратного нерва во время выполнения вмешательства и риски осложнений после выполнении хирургического вмешательства на аутоиммунно измененном органе.

На **третьем этапе** исследования проводили оценку клинико-патологических характеристик пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ и без ТХ с определением факторов риска метастазирования в ЦЛУ при РЩЖ (Рисунок 2.6).

Был выполнен анализ данных 224 пациентов, которым проводилось лечение по поводу РЩЖ в период с 2012 по 2024 гг. Была произведена тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией шеи. Из 224 пациентов с РЩЖ у 101 наблюдался ТХ (45,1 %) и у 123 пациентов ТХ отсутствовал (54,9 %). При обследовании пациентов проводили оценку уровней гормонов ЩЖ, сывороточного тиреоглобулина и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), УЗИ ЩЖ и КТ шеи. Все пациентам была произведена ТАБ под УЗИ контролем.

Проводили сравнительное изучение клинико-патологических и лабораторных характеристик пациентов с РЩЖ при наличии и отсутствии АИТ, в том числе в зависимости от мультифокальности, наличия инвазия в капсулу, от размера опухоли, наличия метастазов в ЦЛУ, от количества удаленных ЦЛУ, количества пораженных лимфоузлов, метастазов в боковую поверхность шеи, количества удаленных центральных и боковых лимфоузлов.

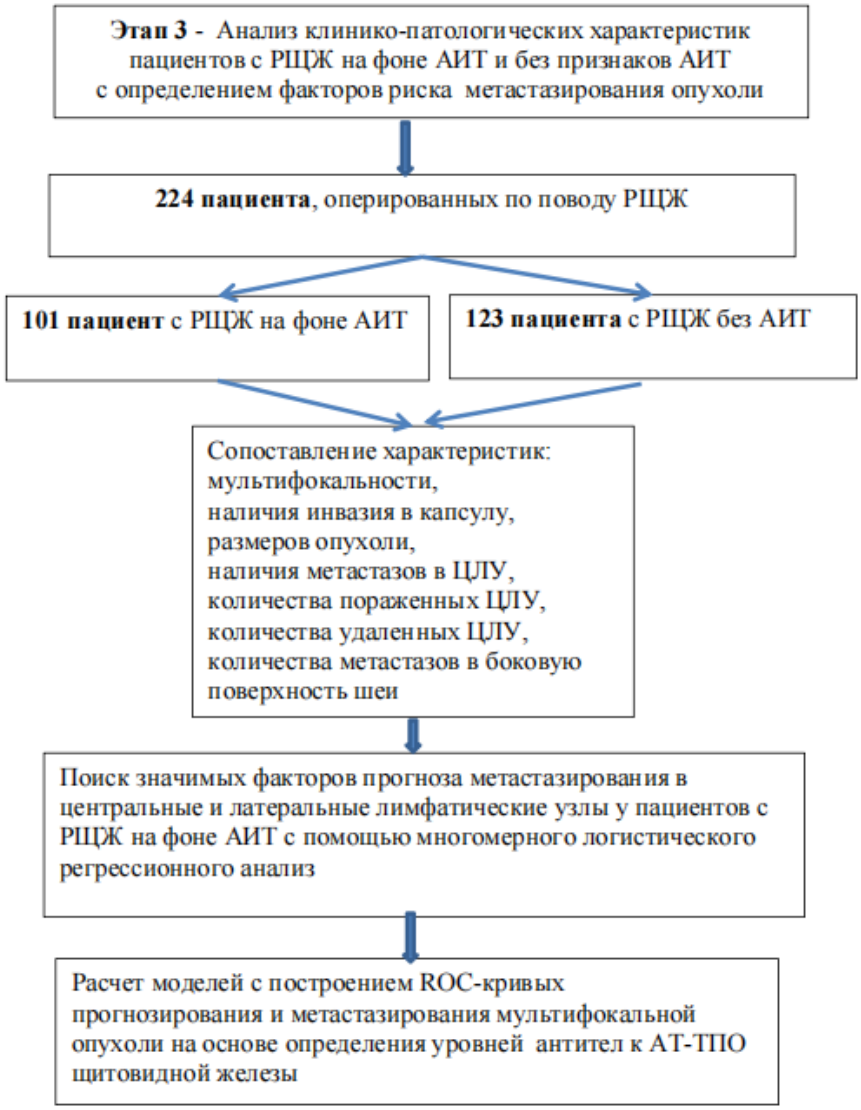


Рисунок 2.6 – Дизайн этапа 3 исследования

Количественная оценка характеристик использовалась для изучения возможностей прогнозирования метастазирования мультифокальной папиллярной карциномы ЩЖ в ЦЛУ с использованием многомерной модели. Был проведен поиск значимых факторов прогноза метастазирования в ЦЛУ и ЛЛУ у пациентов с РЩЖ с ТХ с помощью многомерного логистического регрессионного анализа.

На основании результатов расчетов были построены ROC-кривые прогнозирования риска метастазирования в ЦЛУ у пациентов с РЩЖ на фоне ТХ. Также разработана количественная прогностическая шкала (номограмма), которая на основе данных о возрасте пациента, размерах узла и уровне АТ-ТПО позволяет рассчитать индивидуальный уровень риска метастазирования РЩЖ и выработать

персонализированную тактику хирургического лечения.

На **заключительном этапе работы** был проведен анализ факторов риска развития рецидива РЩЖ на фоне АИТ при различных вариантах хирургического лечения опухоли (Рисунок 2.7).

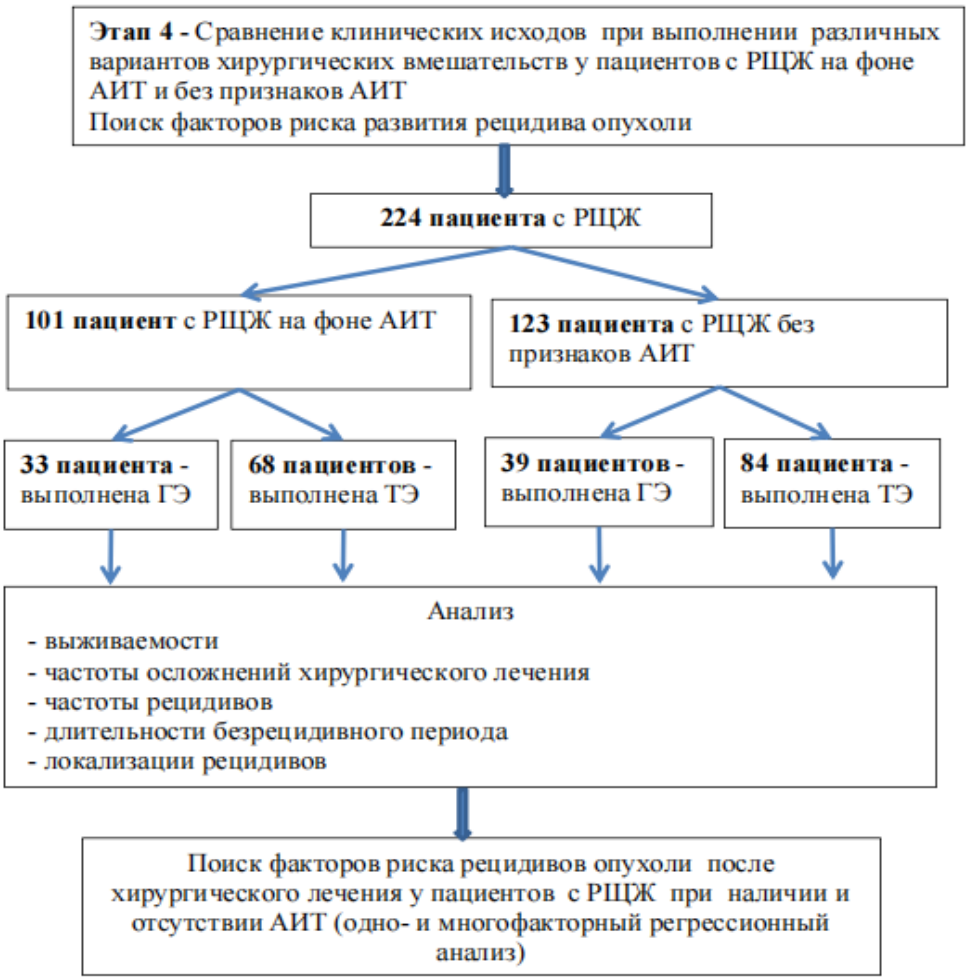


Рисунок 2.7 – Дизайн этапа 4 исследования

В рамках этого этапа работы проанализированы характеристики пациентов (возраст, пол, размер первичной опухоли, наличие ЭИ, мультифокальная форма опухоли и метастазирование в VI зону клетчатки шеи – pN1a), на основании сопоставления которых пациенты были разделены на группы в зависимости от выполнения ГЭ и ТЭ. Проведено сравнение клинических исходов пациентов с РЩЖ в зависимости от объема хирургического вмешательства.

В зависимости от результатов ТАБ были сопоставлены послеоперационные результаты хирургического лечения РЩЖ с определением факторов риска

рецидива заболевания. Оценивали клинические исходы – летальность, частоту осложнений хирургического лечения пациентов с РЩЖ в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства, а также длительность безрецидивного периода у пациентов, которым было проведено хирургическое лечение. Проводили сравнение результатов хирургического лечения после выполнения ГЭ или ТЭ, сопоставляли полученные данные с индивидуальными характеристиками пациентов: полом, возрастом, размерами первичной опухоли, степенью экстратиреоидной инвазии, мультифокальностью и наличием метастазирования опухоли в центральную (VI) зону шеи (pN1a).

После операции все пациенты находились под диспансерно-динамическим наблюдением. Каждые 6–12 мес в течение не менее 2 лет у пациентов определяли уровни сывороточного ТГ и АТ-ТГ. УЗИ шеи выполняли в течение первых 6–12 мес после начала лечения, затем повторяли с интервалом от 12 до 24 мес. Рецидив ПКЩЖ диагностировали на основании данных цитологического исследования и УЗИ. Некоторым пациентам для выявления рецидива или отдаленного метастазирования проводили дополнительные диагностические исследования с использованием компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Безрецидивный период определяли как временной интервал между первоначальным вмешательством и выявлением структурного персистирующего/рецидивирующего заболевания. О наличии транзиторного гипопаратиреоза свидетельствовали следующие признаки:

— послеоперационная гипокальциемия с уровнем скорректированного общего кальция сыворотки крови <8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л);

— потребность в приеме кальция/витамина D для поддержания уровня кальция в сыворотке крови в пределах референтных значений или для предотвращения симптомов гипопаратиреоза.

Постоянный гипопаратиреоз диагностировали при выявлении стойкой гипокальциемии через 12 мес после операции, требующей приема препаратов, содержащих кальций и витамин D.

В ходе выполнения работы на основании полученных данных были

разработаны «Способ определения лечебной тактики при дифференцированном раке щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и узлообразованием» (патент на изобретение RU 2522388 C1), «Способ дооперационного определения объема хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы» (патент на изобретение RU 2709140 C1), «Способ хирургического лечения рака щитовидной железы при тиреотоксикозе» (патент на изобретение RU 2751971 C1).

2.2 Методы клинико-диагностического обследования пациентов

На первом этапе клинико-диагностического обследования в процессе сбора анамнеза отмечали жалобы пациента на ощущение дискомфорта или боль в области шеи, иногда с иррадиацией в область уха или нижнюю челюсть, ощущение инородного тела в горле, изменение голоса. Обращали внимание на наличие образования на передней поверхности шеи, осиплость голоса, появление дисфагии, нарушение функции дыхания. При сборе анамнеза выявляли факторы риска развития РЩЖ: отягощенная наследственность по раку щитовидной железы, сеансы облучения области головы и шеи, проживание в зонах, загрязненных вследствие аварии на Чернобыльской АЭС.

Пальпацию ЩЖ выполняли по стандартной методике. Оценивали наличие пальпируемых узловых образований в железе, размеры и их плотность, спаянность с окружающими тканями. Особое внимание уделяли наличию регионарных лимфатических узлов, их количеству, размерам и плотности. Определение гормонального тиреоидного фона больных осуществляли путем измерения концентраций гормонов ЩЖ (Т3, Т4), гипофиза (ТТГ) и антител к тиреоглобулину и АТ-ТПО в сыворотке крови пациентов иммуноферментным методом. Исследования производили в лаборатории 2-й Краевой клинической больницы с помощью стандартных тест-наборов.

Ультразвуковая диагностика играла ключевую роль в стратификации риска злокачественности при узловых образованиях ЩЖ. Несмотря на то, что узловые

образования выявлялись лишь примерно у 10 % пациентов, их детальная сонографическая характеристика позволяла своевременно заподозрить рак ЩЖ, особенно при очаговых образованиях, а не диффузных изменений. Ультразвуковое исследование щитовидной железы и лимфоузлов шеи производили на аппарате УЗИ с высокой разрешающей способностью. (Hitachi EUB 7000 HV с линейным преобразователем 6-13 МГц). При этом оценивали следующие показатели: объем железы, количество и размеры узлов в железе, эхогенность узлов (гипо-, изо-, гипер – или средняя эхогенность), контуры узлов (четкие, ровные, неровные), наличие кальцинатов, кистозной дегенерации, фиброзных включений.

Комплекс наиболее специфичных ультразвуковых признаков, указывающих на высокий риск злокачественного процесса, включал:

1. выраженную гипоэхогенность узла;
2. иррегулярность и нечёткость контуров со спикулообразными выступами;
3. характерное соотношение размеров «выше, чем шире» (taller-than-wide), свидетельствующее о вертикальном росте;
4. наличие микрокальцинатов, являющихся маркером агрессивного течения;
5. признаки инвазии в окружающие ткани (экстратиреоидное распространение).

Параллельно проводилась УЗИ оценка регионарных (шейных) лимфатических узлов. Признаки их патологической трансформации (округлая форма, исчезновение жирового синуса, микрокальцинаты, кистозная дегенерация, периферическая васкуляризация) рассматривались как дополнительные индикаторы злокачественного процесса.

Исследование проводили в положении пациента лежа на спине с небольшим валиком под плечами. Оценка узловых образований осуществлялась по классификации TIRADS. На Рисунке 2.8 представлена сонографическая картина АИТ, гипертрофическая форма с множеством соединительнотканных перегородок, создающих иллюзию наличия признаков опухоли.

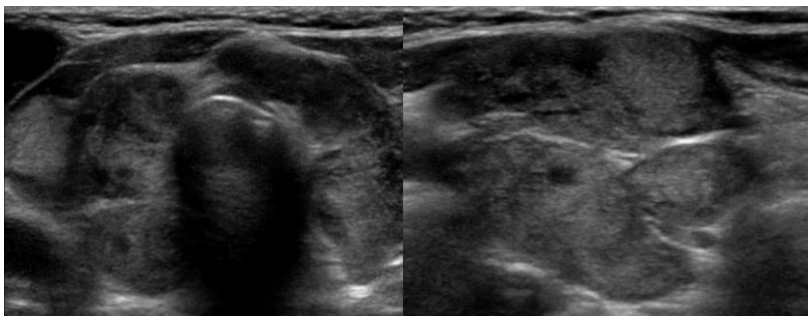
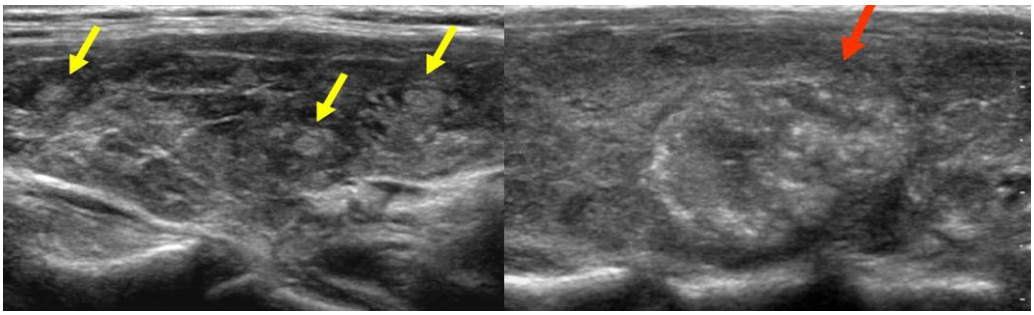


Рисунок 2.8 – УЗИ щитовидной железы. Аутоиммунный тиреоидит

В ходе исследования изучали зоны регионарного метастазирования, оценивали доступные визуализации следующих групп регионарных лимфатических узлов: паратрахеальной, претрахеальной, яремной, лимфатических узлов бокового треугольника шеи и верхнего средостения. При оценке и описании обнаруженных лимфатических узлов помимо их локализации обращали внимание на размеры, форму, эхогенность.

На Рисунке 2.9 представлена картина папиллярного рака с метастазами в лимфатические узлы.



а **б**

Рисунок 2.9 – УЗИ щитовидной железы и лимфоузлов: а) папиллярный рак, склерозирующий вариант; б) метастазы в лимфоузлах (обозначение красной стрелкой) гипертрофическая форма

Диффузный склерозирующий вариант папиллярного рака ЩЖ, имитирующий тиреоидит, учитывался в исследовании как отдельная клиническая форма. Он встречался преимущественно у молодых женщин, ассоциировался с повышением уровня АТ-ТПО и мог протекать с гипо-, гипер- или эутиреозом.

Характерен диффузный инфильтрирующий рост и высокая частота метастазирования в регионарные лимфоузлы шеи (встречаемость 75–100 %).

На Рисунке 2.10 представлены результаты УЗИ ЩЖ при гипертиреозе. Щитовидная железа диффузно увеличена, на фоне общего снижения эхогенности определяются гипоэхогенные включения с усиленным кровотоком.

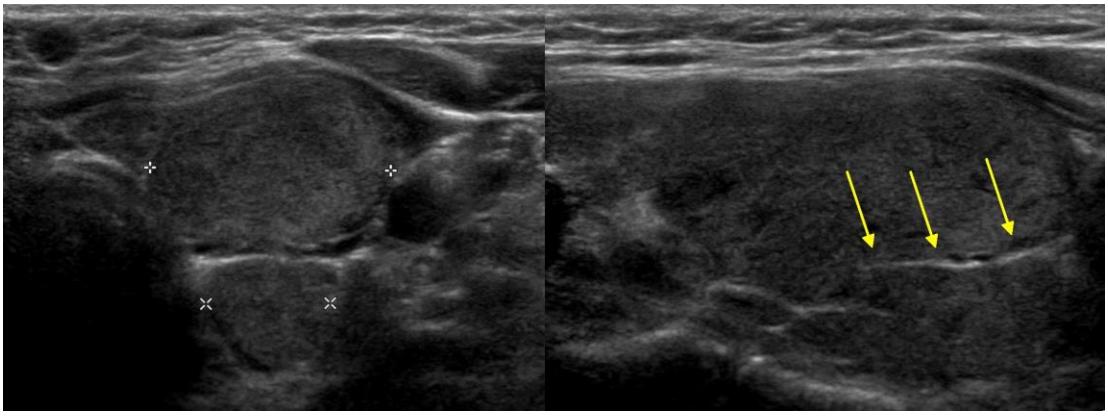


Рисунок 2.10 – УЗИ щитовидной железы. Гипертрофическая форма АИТ

Рентгеновскую компьютерную томографию проводили на четырехспиральном томографе «GELight Speed RT4». К выполнению этого исследования подходили дифференцированно, проводили его в случаях, когда имелись такие показания, как компрессия органов шеи, а также загрудинное расположение крупных образований в ЩЖ.

Магнитно-резонансную томографию проводили на 1,5Т МР-томографе «MagnetomEssenza» (Siemens, Германия). Исследование начинали с выполнения локалайзера в 3 плоскостях. По локалайзеру выставляли последующие плоскости сканирования с необходимым количеством срезов. Зона исследования начиналась от области околоушных слюнных желез до уровня бифуркации трахеи. Протокол исследования включал получение изображений в стандартных импульсных последовательностях на Т1-взвешенных изображениях (ВИ), Т2-ВИ, методику подавления сигнала от жира, DWI с толщиной срезов 3 мм.

МРТ с динамическим контрастированием выполнялась в аксиальной проекции с получением Т1-ВИ в последовательности VIBE 3D. После введения парамагнетика получали серию сканов Т1-ВИ в аксиальной проекции,

выполненных с теми же техническими параметрами, которые сравнивали с аналогичными изображениями до введения контрастного вещества.

Тонкоигольная аспирационная биопсия узловых образований щитовидной железы. ТАБ узловых образований щитовидной железы выполняли в условиях асептики в перевязочной под контролем УЗИ. Пациент находился в положении на спине, под плечи ему подкладывали валик для разгибания шеи. При наличии нескольких узлов в ЩЖ пунктировали образования с ультразвуковыми признаками злокачественности, а при идентичности ультразвуковой картины по возможности осуществляли пункцию всех узлов, характеристики которых согласно классификации TIRADS соответствовали 3 баллам и выше. Узловые образования более 1 см в диаметре пунктировали в центре и по периферии. Если по результатам УЗИ обнаруживали узел диаметром менее 1 см, имеющий признаки злокачественности, пункцию проводили в центре узла. При пункции кистозного узла аспирировали все его содержимое. Полученную жидкость центрифугировали в течение 10-15 мин при 1500-2000 об/мин. Осадок наносили на предметное стекло, готовили препарат для цитологического исследования. Наиболее частым показанием к проведению ТАБ при АИТ являлось наличие узловых образований в ЩЖ, требующих проведения дифференциальной диагностики с аденомами или РЩЖ.

При выполнении ТАБ использовали стандартные иглы № 22 длиной 4 см с наружным диаметром 0,8 мм. Пункцию осуществляли стерильным шприцем 10-20 мл без предварительного обезболивания. При выполнении пункции конец иглы визуализировался на мониторе аппарата УЗИ, что позволяло прицельно направлять его в место пункции. Полученный путем аспирации материал наносили и равномерно распределяли на предметном стекле, высушивали при комнатной температуре, затем окрашивали. Цитологическое исследование аспирата проводили в лаборатории 2-й Краевой клинической больницы.

Молекулярно-генетическое исследование. Для молекулярно-генетического исследования было использовано 122 цитологических образца, полученных при проведении ТАБ узлов ЩЖ. Для всех этих образцов также было

получено гистологическое заключение. По типам опухолей распределение было следующее: неопухолевые образования (benign) – 24 образца, фолликулярная аденома (ФА) – 61, фолликулярный рак (ФР) – 10, гюртлеклеточный рак (Hürthle cell carcinoma, НТС) – 3, папиллярный рак (ПР) – 17, фолликулярный вариант папиллярного рака (ФВПР) – 7.

Использован метод классификации, описанный Titov S.E. et al. (2019) [122]. В ходе валидации метода на расширенной выборке цитологических препаратов были выявлены доброкачественные новообразования с повышенным содержанием микроРНК (miR) - 146b (без других маркеров злокачественности), по-видимому, связанным с лимфоцитарной инфильтрацией.

HMGA < Cut-off

miR-375 < Cut-off

miR-221 < Cut-off

BRAF = 0 then Диагноз = доброкачественная опухоль

BRAF = 1 then Диагноз = рак

miR-221 > Cut-off then Диагноз = рак

miR-375 > Cut-off then Диагноз = рак

HMGA > Cut-off then Диагноз = рак

Тип злокачественной опухоли определяется следующим образом:

miR-375 < Cut-off

miR-146b < Cut-off

мтДНК < Cut-off then Диагноз = фолликулярная опухоль

мтДНК >Cut-off then Диагноз = В-клеточный рак

miR-146b > Cut-off then Диагноз = папиллярный рак

miR-375 > Cut-off then Диагноз = медуллярный рак

Для исключения возникающих в результате ошибочных результатов при установлении злокачественности критерий «повышенное содержание miR-146b» в дереве решений был заменен на «наличие мутации V600E в гене BRAF» (0 – мутация не выявлена; 1 – мутация выявлена)). Внесенное изменение не привело к ухудшению диагностических характеристик при анализе обучающей выборки

цитологических образцов, относящихся к I, II и VI категориям Bethesda.

Предложенный классификатор делит все цитологические образцы на следующие группы:

– доброкачественные (benign), включающая доброкачественные образования (goiter) и фолликулярные опухоли без маркеров злокачественности;

– злокачественные, которые в свою очередь делятся на: папиллярный рак, медуллярный рак, В-клеточный рак, фолликулярные опухоли с маркерами злокачественности (ФО-МЗ). Анапластический и низкодифференцированные карциномы не определяются данным классификатором как отдельные типы, но определяются как злокачественные.

Выделение НК из материала цитологических препаратов проводили по методике, предложенной Titov S.E. et al. (2016) [112] в следующей модификации: высушенный цитологический препарат смывали в пробирку тремя порциями лизирующего буфера по 200 мкл каждая. Концентрацию тотальной РНК в образце определяли с помощью флуориметра Qubit (Invitrogen, USA) и набора реагентов Qubit RNA HS Assay Kit. Измеренная концентрации РНК находилась в диапазоне 3,3-47,4 нг/мкл (в среднем 15,2 нг/мкл).

Проводили оценку относительных уровней экспрессии гена HMGA2 (нормализация на ген домашнего хозяйства PGK1), miR-146b, -221, -375 (нормализация на геометрическое среднее содержания miR-29b, -23a, -197), соотношения митохондриальной и ядерной ДНК, а также определение соматической мутации V600E в гене BRAF.

2.3 Методы лечения пациентов, включенных в исследование

В зависимости от результатов цитологического и молекулярно-генетического исследования и соответственно оценки функциональной активности ЩЖ определяли тактику хирургического лечения. В качестве операции выбора при верифицированном РЩЖ в зависимости от TNM классификации, а также от степени агрессивности опухоли, выполняли экстрафасциальную ТЭ или ГЭ. В

зависимости от регионарного метастазирования определяли необходимость удаления клетчатки шеи с пораженными лимфоузлами.

При доброкачественных или сомнительных цитологических данных (фолликулярная и гюртлеклеточная неоплазия) у пациентов с поражением одной доли железы выполняли экстрафасциальную ГЭ (с удалением перешейка ЩЖ) со срочным интраоперационным гистологическим исследованием.

Хирургическое вмешательство при АИТ проводили только при наличии абсолютных показаний, к которым относили:

— большие размеры зоба со сдавлением жизненно важных органов;

— быстрый рост зоба (риск наличия РЩЖ);

— редкие болезненные формы зоба, не поддающиеся консервативной терапии.

Во всех случаях при хирургическом вмешательстве на ЩЖ и лимфатическом аппарате шеи проводили интраоперационную визуализацию возвратных гортанных нервов и паращитовидных желез. В зависимости от результатов гистологического исследования определяли дальнейшую тактику ведения больных и наблюдение в послеоперационном периоде. При возникновении рецидива заболевания составляли дальнейший алгоритм ведения пациента.

Для анестезиологического пособия применялись деполяризующие миорелаксанты ультракороткого временного интервала.

Нейромониторинг при выполнении операции. При хирургическом вмешательстве применялся нейромонитор C2 (Inomed, Germany). Для его осуществления накладывали электроды на эндотрахеальную трубку. Применялись трубки среднего размера – 7-8 мм в зависимости от конституции и телосложения пациента. Биполярный игольчатый и вильчатый зонды использовались для стимулирования нервов гортани.

Из классического доступа по Кохеру и без пересечения мышц обнажали ЩЖ, мобилизовали сосудисто-нервный пучок. С помощью диссектора выделяли n. vagus и фиксировали на нем дельта-электрод.

При выполнении операции фиксировали данные с максимальным

отклонением данных с оценкой в милливольтах (мВ), а также период реполяризации электромиографического сигнала (ЭМС) с n.vagus в миллисекундах (мс).

При мониторинговом расчёте колебаний учитывали разницу от высшей точки вершины положительной первичной аберрации волны до нижнего уровня при обратной стадии полярности. Во время деполяризации определи интервал времени импульсного ответа с периода возбуждения нерва до регистрации сигнала.

Гистологическое исследование проводили по стандартному методу на парафиновых срезах с окраской гематоксилином и эозином. Срочное гистологическое исследование узловых образований ЩЖ и регионарных лимфатических узлов выполняли также с использованием стандартного метода: готовили замороженные срезы без фиксации, окрашивали гематоксилином. Окончательный диагноз был поставлен на основании данных гистологического заключения.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ STATISTICA for Windows 10,0.

Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение. При распределении признака, отличном от нормального, использовали медиану (Me) и показатели интерквартильного размаха, результаты представляли в виде Me (Q_1; Q_3).

Определение статистически значимых различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса. После проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова осуществляли оценку различий значений количественных показателей в группах пациентов с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок

или непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Поиск взаимосвязей показателей, характеризующих результаты хирургического лечения и факторы риска у обследуемых пациентов, проводили с помощью корреляционного анализа, при этом рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена.

Проводили поиск значимых факторов прогноза метастазирования в центральные и латеральные лимфатические узлы у пациентов с РЩЖ с тиреоидитом Хашимото с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа, для каждого фактора рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

Для прогноза риска метастазирования проводили ROC-анализ в программе MedCalc Statistical Software с построением ROC-кривых в программе PAST4. Также проводили оценку клинических исходов лечения пациентов с РЩЖ в зависимости от факторов риска с помощью одно- и многомерного анализа.

ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМИ ТИРЕОПАТИЯМИ

3.1 Анализ результатов диагностики узловых форм зоба

Настоящее исследование представляет результаты ретроспективного анализа лечебно-диагностической тактики у 516 пациентов с узловым и многоузловым эутиреоидным зобом, получивших хирургическое лечение в отделении эндокринной хирургии ГБУЗ ККБ № 2. Гендерно-возрастная характеристика группы: 439 женщин (85,1 %) и 77 мужчин (14,9 %) в возрасте от 19 до 71 года. Особое внимание уделено случаям с загрудинным расположением зоба (n=15) и рецидивным течением заболевания (n=31, повторные операции). Диагностический алгоритм включал использование тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с последующей категоризацией цитологического материала (3 категории) и верификацию данных гистологического исследования. Абсолютное большинство узловых образований ЩЖ имели диаметр свыше 1,0 см. Детализация цитологических находок приведена в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Результаты тонкоигольной аспирационной биопсии у пациентов с узловым и многоузловым зобом

Цитологическая картина	Пациенты с патологией ЩЖ (n=516)	
	Абс.	%
Доброкачественные изменения (Bethesda II)	362	70,2
Изменения, подозрительные на злокачественные изменения (Bethesda III, IV)	98	18,9
Злокачественные изменения, РЩЖ (Bethesda V, VI)	56	10,9

Как видно, у большинства пациентов цитологическая картина соответствовала доброкачественными изменениями ткани железы. Эта группа

включала различные варианты доброкачественной гиперплазии, тиреоидиты, некоторые изменения были представлены гипертрофической формой АИТ. В соответствии с Клиническими рекомендациями Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых, перед любым активным вмешательством стремились исключить злокачественный процесс. Для этого выполняли ТАБ, результаты которой оценивали в соответствии с классификацией Bethesda.

После проведенной предоперационной подготовки пациентов осматривали специалисты, которые принимали непосредственное участие в операции.

Выбор объема оперативного вмешательства на ЩЖ с признаками злокачественных изменений, а также подозрительные на злокачественные осуществлялся с учетом морфологической структуры, распространенности патологического процесса в железе, ее функции и необходимости соблюдения принципов радикальности. В группе больных, оперированных на основании результатов ТАБ, и наличия фолликулярной опухоли или РЩЖ, при послеоперационном морфологическом исследовании диагностированы различные заболевания железы.

В последнюю группу вошли пациенты с фолликулярными и гюртклеточными опухолями ЩЖ, в том числе пациенты с фолликулярной опухолью. Выделение данной когорты было обусловлено ограниченными возможностями ТАБ в диагностике ряда новообразований ЩЖ.

Распределение пациентов с фолликулярной опухолью по результатам выполненного в дальнейшем гистологического исследования представлено на Рисунке 3.1.

По результатам гистологического исследования наиболее часто был поставлен диагноз фолликулярная аденома – в 10 случаях (47,6 %), фолликулярный рак был выявлен у 3 (14,3 %) пациентов, фолликулярный вариант папиллярного рака – в 2 случаях (9,5 %), по одному случаю (4,8 %) папиллярного рака и токсической аденомы, по 2 случая (9,5 %) коллоидного зоба и аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием.

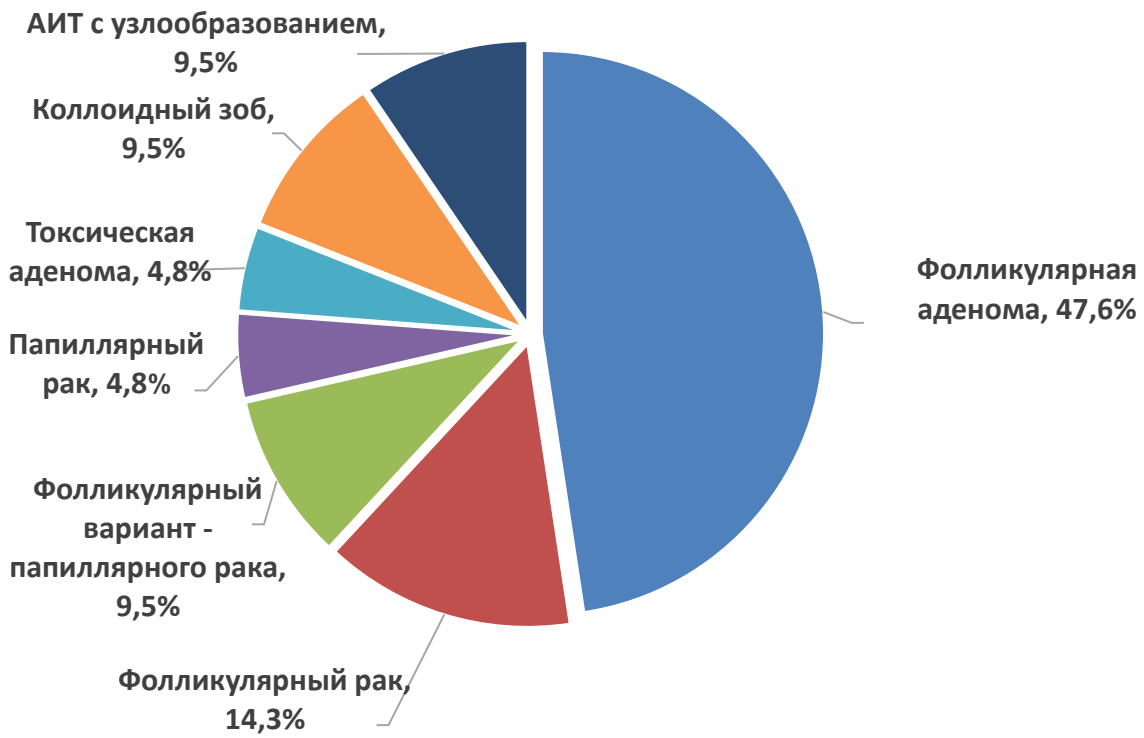


Рисунок 3.1 – Гистологические результаты у больных с цитологическим диагнозом «фолликулярная опухоль»

По результатам сопоставления цитологических данных ТАБ с послеоперационной гистологией установлено следующее:

— для папиллярного рака осуществлена полная гистологическая верификация (2 из 2 наблюдений, 100 %);

— для фолликулярного варианта папиллярного рака (n = 7) диагноз подтвержден в 4 случаях (57 %), в одном случае (14 %) верифицирован фолликулярный рак;

— в 2 случаях (29 %) злокачественный процесс исключён (диагностированы токсическая аденома и узловая форма аутоиммунного тиреоидита, АИТ).

Еще 21 пациент был прооперирован в связи с тем, что, по данным ТАБ, имел место диагноз «фолликулярная опухоль». При послеоперационном морфологическом исследовании диагностированы различные заболевания ЩЖ. Следовательно, у 28,6 % больных с цитологическими признаками фолликулярной

неоплазии при последующем гистологическом исследовании был подтвержден диагноз злокачественной опухоли. Во всех остальных наблюдениях имели место различные доброкачественные формы зоба. Фолликулярные аденомы были выявлены у 47,6 % больных, оперированных с цитологической картиной «фолликулярная опухоль».

Во всех случаях оперативного лечения узлового зоба при одностороннем поражении удаленную ткань ЩЖ направляли на экспресс-диагностику, операцию заканчивали только после получения результатов срочного гистологического исследования. Объем операции при РЩЖ определяли на основании данных о гистологическом варианте, агрессивности и распространенности опухоли. В случаях диагностики папиллярной карциномы (в т.ч. распространённой формы с метастазами в центральной клетчатке шеи) и фолликулярного рака, выполнялась ТЭ с обязательной лимфодиссекцией: удаляли клетчатку с лимфоузлами VI зоны шеи с обеих сторон либо ипсилатеральную зону при подтвержденном метастазировании в зависимости от опухолевого процесса и агрессивности рака.

Распределение гистологических форм узлового зоба среди 516 пациентов с нетоксическим эутиреоидным зобом представлено в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Гистологическая структура узлового зоба у пациентов с нетоксическим эутиреоидным зобом

Гистологические признаки	Пациенты с нетоксическим эутиреоидным зобом (n=516)	
	Абс.	%
Коллоидный зоб	70	13,6
Доброкачественные опухоли	222	43,0
Злокачественные опухоли	224	43,4

Как видно из Таблицы 3.3 признаки АИТ были выявлены у 152 пациентов в сочетании с различными гистологическими структурами.

Таблица 3.3 – Распределение пациентов с АИТ и сочетанной патологии

Варианты сочетаний	Пациенты с АИТ в сочетании с нетоксическим эутиреоидным зобом (n=152)	
	Абс.	%
Изолированный АИТ	14	9,2
АИТ в сочетании с коллоидным зобом	10	6,6
АИТ с доброкачественными опухолями	27	17,8
АИТ со злокачественными опухолями	101	66,4

Частота встречаемости морфологических форм РЩЖ у 101 пациента с АИТ представлена на Рисунке 3.2. На круговой диаграмме представлено распределение различных морфологических форм рака щитовидной железы по встречаемости. Доминирующей формой является папиллярный рак, на который приходится 63,4 % случаев (n=64). Второе место по частоте занимает фолликулярный вариант папиллярного рака (19,8 %, n=20), третье – фолликулярный рак (11,9 %, n=12). Наименьшую долю составляет медуллярный рак – 4,9 % (n=5).

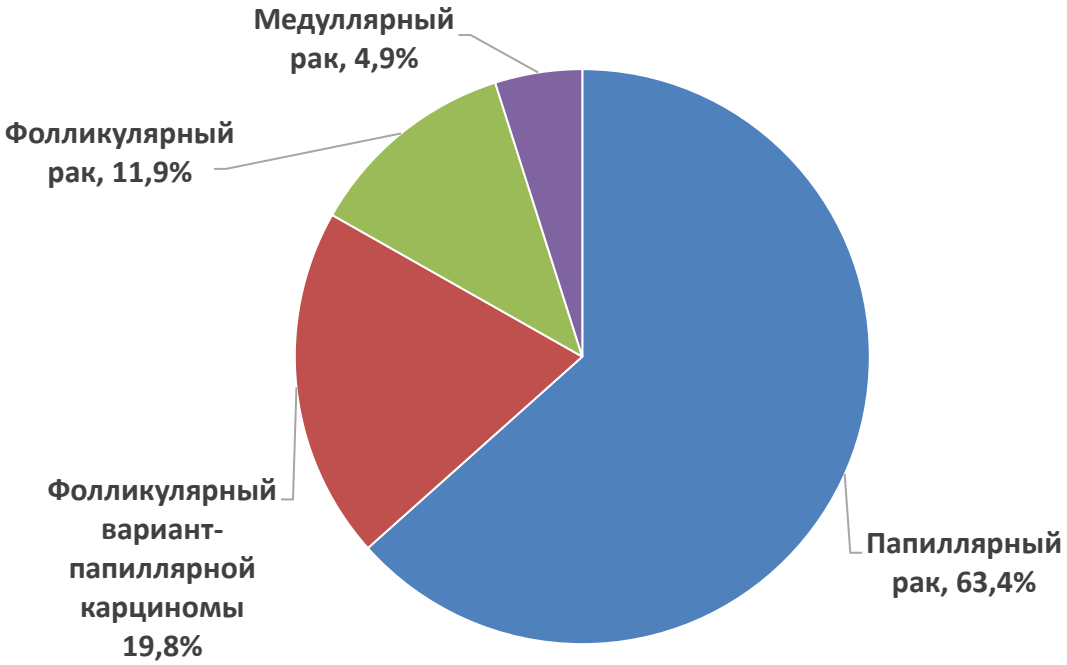


Рисунок 3.2 – Частота встречаемости морфологических форм рака щитовидной железы у пациентов с АИТ

3.2 Результаты молекулярно-генетического исследования ткани узлов щитовидной железы.

Анализ молекулярно-генетических характеристик был выполнен на 122 образцах узлов ЩЖ с неопределенным цитологическим заключением (Bethesda III или Bethesda IV), по каждому из которых было проведено также гистологическое заключение. В общей сложности 85 образцов были классифицированы как доброкачественные, в том числе 61 образец был отнесен к фолликулярным аденомам. Из 37 образцов с карциномами 7 были отнесены к фолликулярному варианту папиллярного рака, 17 – к папиллярному раку, 10 – к фолликулярному раку и три образца были отнесены к гюртлеклеточному раку.

Таким образом, в выборке цитологических препаратов Bethesda III+Bethesda IV по данным послеоперационной гистологии было 69,7 % образцов, отнесенных к доброкачественным опухолям и образованиям и 30,3 % образцов, отнесенных к злокачественным опухолям. Существенных различий по этому показателю между группами Bethesda III и Bethesda IV выявлено не было: в качестве злокачественных были квалифицированы 4 образца с результатом цитологического исследования Bethesda III – 30,8 %, и 33 образца (30,3%) с оценкой Bethesda IV. Результаты молекулярного и послеоперационного гистологического исследований ткани узлов ЩЖ представлены в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Результаты молекулярного и гистологического исследований ткани узлов

Гистологический диагноз	Гистологический тип		Результат молекулярно-генетического исследования	
	Абс.	%	Абс.	%
ДО	83	68,0	24	19,7
ФА	-	-	61	50,0
ФР	-	-	10	8,2
ФО-МЗ	14	11,5	-	-
ФВПР	-	-	7	5,7
ПР	21	17,2	17	13,9
МР	1	0,8	-	-
В-кл рак	3	2,5	3	2,5
Всего	122	100	122	100

Было установлено, что из 37 образцов, отнесенных к злокачественным по данным гистологии, по данным молекулярного тестирования к злокачественным было отнесено 33 образца, т.е. рак выявлялся в 89 % случаев. Из 4 ложноотрицательных образцов: 2 – относились к ПР и 2 – к ФР. Из 85 образцов, которые были подтверждены гистологией как доброкачественные, к доброкачественным было отнесено 79 образцов, т.е. точность при определении доброкачественных узлов составила 93 %. Из 6 ложноположительных по молекулярному диагнозу образцов, 5 – относились к ФА по результатам гистологического исследования и один – к ДО (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Сравнение молекулярной и гистологической классификаций узлов щитовидной железы

Результат молекулярного теста	Гистологический тип						
	ДО	ФА	ФР	ФВПР	ПР	МР	В-кл рак
ДО	23	56	2*	0	2*	0	0
ПР	1*	2*	2	4	12	0	0
ФО-МЗ	0	3*	5	3	3	0	0
МР	0	0	1	0	0	0	0
В-кл рак	0	0	0	0	0	0	3

Примечание: * – не совпадающие доброкачественные/злокачественные результаты

Таким образом, применение молекулярно-генетического метода исследования позволяет довольно точно определять злокачественные опухоли в образцах, относящихся к Bethesda III и Bethesda IV.

Далее проводили оценку частоты выявления мутации V600E в гене BRAF в зависимости от морфологической формы РЩЖ и сочетания с АИТ. Как видно из Таблицы 3.6, чаще всего эта мутация выявлялась у пациентов с папиллярным раком - в 39 случаях (59,4 %) в группе пациентов с АИТ, статистически значимо чаще, чем в группе больных без признаков аутоиммунного поражения ЩЖ - 19 (16,4 %) случаев ($p < 0,001$). При фолликулярном варианте папиллярной карциномы отмечено 6 случаев выявления этой мутации - 6 у 20 пациентов (30 %) с АИТ и у одного из 7 пациентов с ФВПР без признаков АИТ (16,7%), статистически

значимых различий при этом выявлено не было (p = 0,263).

Таблица 3.6 – Частота выявления мутации V600E в гене BRAF у пациентов с различными морфологическими формами рака щитовидной железы в сочетании с АИТ

Морфологические формы рака щитовидной железы	Частота обнаружения мутации V600E в гене BRAF в разных типах опухолей				p
	Пациенты с признаками АИТ (n=101)		Пациенты без признаков АИТ (n=123)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Папиллярный рак	**38 из 64**	**59,4**	**19 из 116**	**16,4**	**<0,001**
Фолликулярный вариант папиллярного рака	6 из 20	30,0	1 из 7	16,7	0,263
Всего случаев выявления мутации	**44**	**43,6**	**20**	**16,3**	**<0,001**

Всего в группе пациентов с РЩЖ на фоне АИТ было отмечено 44 случая (43,6 %) выявления этой мутации, тогда как в группе больных без признаков АИТ мутация V600E в гене BRAF наблюдалась значительно реже (p < 0,001) - в 20 случаях (16,7%).

Полученная частота выявления мутации V600E в гене BRAF при наличии аутоиммунного тиреоидита превышает приводимые в литературе значения. Это расхождение объясняется прежде всего различием критериев верификации тиреоидита: в настоящем исследовании диагноз устанавливался морфологически, тогда как в цитируемых работах — преимущественно по клинико-серологическим признакам. Кроме того, при расчёте по всей когорте знаменатель контрольной группы включал фолликулярные формы, при которых данная мутация практически не встречается; при сравнении в пределах папиллярной карциномы частота составила 59,4 % против 16,4 %. Полученные данные следует рассматривать не как опровержение защитной гипотезы, а как указание на неоднородность механизмов канцерогенеза в группе с аутоиммунным поражением железы. Таким образом, результаты молекулярно-генетического анализа свидетельствовали о более высокой частоте обнаружения мутации V600E в гене BRAF у пациентов с РЩЖ

при наличии АИТ.

3.3 Эффективность диагностики сочетанной патологии щитовидной железы с помощью цитологического, гистологического и молекулярно-генетического методов

Обследование 516 пациентов позволило провести анализ результатов цитологических и срочного интраоперационного гистологического исследования (Таблица 3.7). Цитологический метод демонстрирует более высокую чувствительность (75,0 % против 52,0 %) и отрицательную прогностическую ценность (98,3 % против 81,4 %). Этот факт делает его предпочтительным для исключения патологии щитовидной железы. Высокая отрицательная прогностическая ценность означает, что отрицательный результат цитологического анализа с большой вероятностью подтверждает отсутствие заболевания.

Таблица 3.7 – Сравнительная оценка диагностических показателей цитологического и срочного интраоперационного гистологического исследования щитовидной железы

Характеристики	Цитологическое исследование (%)	Гистологическое исследование (%)
Чувствительность	75,0	52,0
Специфичность	95,9	100
Диагностическая ценность	88,0	81,0
Положительная прогностическая ценность	89,0	100
Отрицательная прогностическая ценность	98,3	85,6

Результаты расчета диагностических характеристик в отношении выявления злокачественности исследуемых узловых образований представлены в Таблице 3.8. Как видно, значения чувствительности ПЦР были выше соответствующих величин показателей цитологического и гистологического исследований.

Таблица 3.8 – Диагностические характеристики определения злокачественных опухолей молекулярным классификатором (включая 95 % ДИ) для разных категорий цитологических препаратов

Показатель	Bethesda III+IV
Специфичность	92,9%
Чувствительность	89,2%
Диагностическая ценность	91,1%
Положительная прогностическая ценность	84,6%
Отрицательная прогностическая ценность	95,2%

В то же время сопоставление данных ТАБ с результатами срочного гистологического исследования тканей, удаленных во время операции, показало, что данный метод является менее относительно чувствительным и специфичным при диагностике природы очаговых поражений ЩЖ. Вышеприведенные результаты подтверждают взаимодополняющую роль цитологического, гистологического и молекулярно-генетического методов в диагностике заболеваний ЩЖ: первый более эффективен для скрининга и исключения патологии, второй и третий – для окончательной верификации диагноза.

Резюме

Таким образом, понимание особенностей АИТ и связанных с ним сложностей позволяет повысить безопасность и эффективность хирургического лечения пациентов с этим заболеванием. Аутоиммунный тиреоидит представляет собой значимый фактор, усложняющий проведение хирургических вмешательств на щитовидной железе. Выполненный в рамках нашей работы анализ результатов планового гистологического исследования злокачественных узловых образований ЩЖ показал, что среди них преобладают высокодифференцированные формы, отличающиеся наименьшей агрессивностью течения.

Для успешного исхода операции необходим тщательный предоперационный анализ, использование современных методов визуализации и аккуратная техника выполнения операции. Важно также учитывать возможные риски и проводить мониторинг пациента в послеоперационном периоде для своевременного выявления и коррекции осложнений.

Применение интраоперационного морфологического исследования при III и IV категории цитологического заключения не является обязательным, так как обладает низкой чувствительностью в диагностике ВДРЩЖ, а при V и VI категории не показано. Современные технологии позволяют получить результаты планового исследования в сроки, когда повторное вмешательство может быть осуществлено вне формирования рубцового процесса.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1 Ретроспективный анализ результатов хирургического лечения заболеваний щитовидной железы

4.1.1 Динамика частоты осложнений хирургического лечения

При анализе хирургической активности в период с 2012 по 2024 гг. наблюдалось увеличение общего количества выполненных оперативных вмешательств – с 490 в 2012 г. до 690 в 2017 г., 709 в 2022 г. и до 725 в 2024 г. Увеличение количества тиреоидэктомий не привело к росту осложнений, учитывая визуализацию в ходе операции паращитовидных желез и возвратных нервов с применением ИОНМ. Частота осложнений оперативных вмешательств на ЩЖ представлена на Рисунке 4.1.

Установлено снижение частоты осложнений после выполненных вмешательств, значения этого показателя составили 5,5 %, 2,9 %, 1,4 % и 0,7 % в вышеуказанные годы. При этом наблюдалась тенденция к снижению частоты всех видов осложнений: пареза гортани, гипопаратиреоза, кровотечения, лимфореи, гнойных осложнений.

Всем пациентам, которым выполнялась тиреоидэктомия, в послеоперационном периоде была назначена полная доза заместительной терапии левотироксином, 34,1 % больным – супрессивная терапия.

Пациентам после ГЭ вопрос о назначении заместительной или супрессивнорй терапии левотироксином решался через два месяца после операции. Динамическое наблюдение, включающее исследование ТТГ, сТ4, ультразвуковой контроль, осуществлялось через два месяца, затем – через год в группе с доброкачественным течением заболевания и один раз в 3 месяца в течение года после оперативного вмешательства при злокачественных процессах. В группе пациентов, сразу взятых на учет после операции в ЭЦ СКАЛ, рецидив узлового

зоба наблюдался у 12 (4,8 %) человек, послеоперационный гипотиреоз был выявлен у 17 (6,8 %).

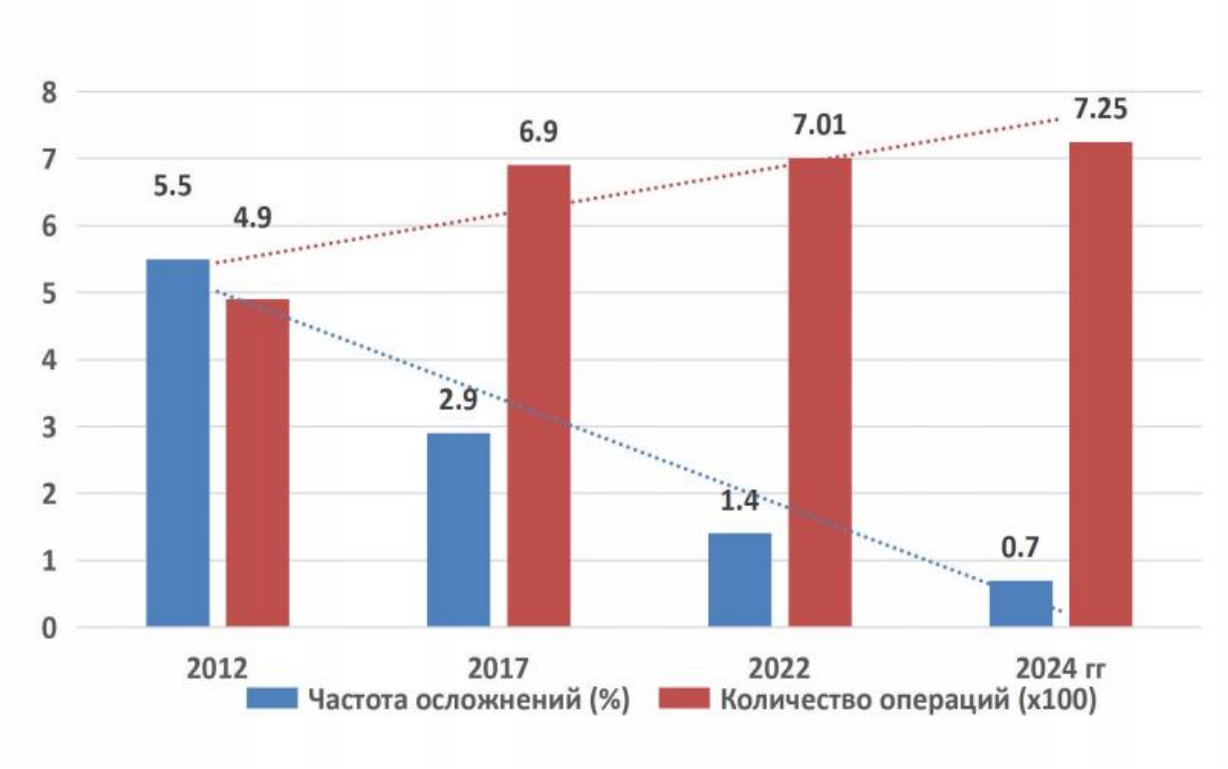


Рисунок 4.1 – Динамика общей частоты осложнений оперативных вмешательств, выполняемых на щитовидной железе

4.1.2 Результаты оперативного лечения рака щитовидной железы

В период с 2012 по 2024 гг. в отделении эндокринной хирургии ГБУЗ ККБ № 2 Краснодара оперативные вмешательства на ЩЖ с центральной лимфаденэктомией (ЦЛЭ) при первичном РЩЖ были выполнены 224 пациентам (194 женщины и 30 мужчин), из них 183 (81,7 %) пациента находились в активном трудоспособном возрасте.

Оценивали частоту метастазирования РЩЖ в центральную группу лимфоузлов шеи и необходимость удаления клетчатки этой зоны.

Начиная с 6-й редакции классификации TNM (UICC, 2002) группа предгортанных, претрахеальных и паратрахеальных лимфатических узлов при РЩЖ была выделена в отдельный непарный VI (центральный) уровень. Лимфоузлы этой группы расцениваются как коллектор 1-го этапа

метастазирования РЩЖ (N1a). Появились сообщения, в которых описывались закономерности метастазирования в регионарные лимфоузлы центральной зоны клетчатки шеи и методы выполнения ЦЛЭ [255, 340].

В опубликованных в последние годы рекомендациях по лечению РЩЖ европейских и американских ассоциаций специалистов (ETA, BTA, ATA, AACE, NCCN) предлагается выполнять тиреоидэктомию с одновременной центральной лимфодиссекцией при опухолях более 1-2 см [199]. В российских клинических рекомендациях Согласительной комиссии (2018) предложено превентивное удаление лимфоузлов этой группы при первичном вмешательстве на ЩЖ по поводу рака [22]. Тем не менее вопросы операционной тактики в литературе обсуждаются недостаточно, а выполнение ЦЛЭ носит лишь рекомендательный характер.

Всем пациентам с очаговыми поражениями ЩЖ выполнялась ТАБ под ультразвуковым контролем. Операцией выбора при верифицированном РЩЖ в зависимости от размера узла и степени агрессивности опухоли была экстрафасциальная ТЭ.

При доброкачественных или сомнительных (фолликулярная и гюртлеклеточная неоплазия) цитологических данных пациентам с узловым образованием выполнялась экстрафасциальная ГЭ (с удалением перешейка ЩЖ) со срочным интраоперационным гистологическим исследованием.

Во всех случаях хирургические вмешательства на ЩЖ и лимфатическом аппарате шеи проводились с интраоперационной визуализацией ВГН и паращитовидных желез.

По особенностям диагностики РЩЖ и объему оперативного вмешательства 224 пациента были разделены на 4 группы (Рисунок 4.2):

— группа 1 – 192 (85,7 %) пациента с цитологически верифицированным РЩЖ, у которых на основании дооперационного УЗИ лимфоузлов II–VI зон шеи было исключено метастазирование в регионарные лимфоузлы. Им была выполнена экстрафасциальная ТЭ с профилактической ЦЛЭ;

— группа 2 – 15 (6,6 %) пациентов с цитологическим результатом без

признаков, у которых запланированный объем вмешательства (ГЭ) был расширен до ТЭ с профилактической ЦЛЭ после срочного гистологического исследования, верифицировавшего РЩЖ интраоперационно;

— группа 3 – 5 (2,3 %) у которых не было выявлено по заключениям ТАБ признаков неоплазии, но при этом пункция выполнялась через 3 месяца повторно с получением атипии клеток неясного генеза. Им выполнена экстрафасциальная ГЭ с удалением перешейка ЩЖ. У этих пациентов РЩЖ диагностирован после получения окончательного результата гистологического исследования. В этих случаях тотальная ТЭ с профилактической ЦЛЭ выполнялась вторым этапом хирургического лечения;

— группа 4 – 12 (5,3 %) пациентов с регионарным метастазированием в лимфоузлы II–V уровня (стадия pT1–4aN1b), верифицированным до операции цитологически. Этим больным выполнялась экстрафасциальная ТЭ в сочетании с лечебными ЦЛЭ (VI уровень) и фасциально-футлярной лимфадендэктомией (II–V уровень).

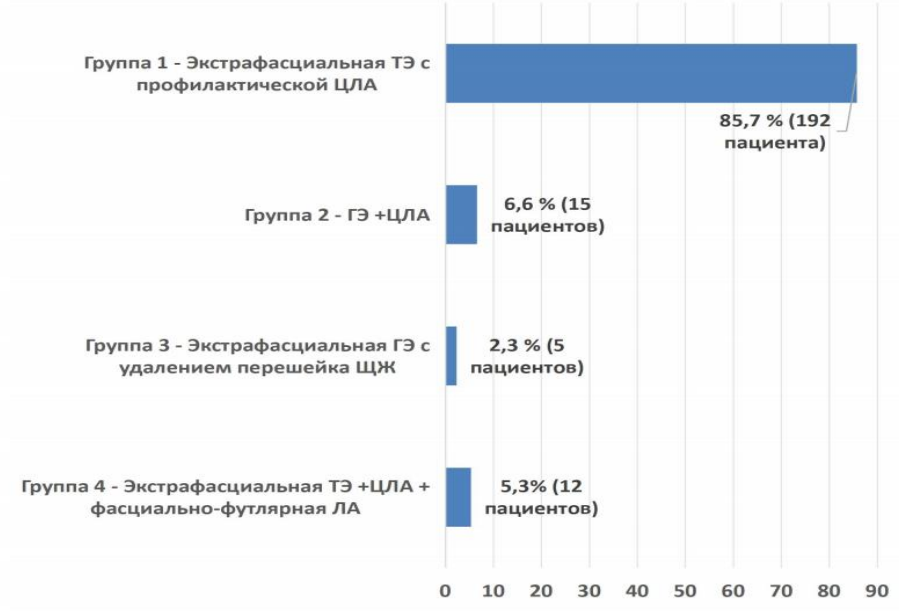


Рисунок 4.2 – Распределение пациентов по особенностям диагностики РЩЖ и объему оперативного вмешательства

Оценку результатов проводили по данным окончательного гистологического

исследования, при этом учитывали гистологическую структуру, размер опухоли (стадия РЩЖ по TNM 8-й редакции) и наличие регионарных метастазов (Таблица 4.1).

Установлено, что в группах исследования преобладали пациенты с высокодифференцированной папиллярной карциномой. Частота обнаружения фолликулярного РЩЖ была в 2 раза ниже среднестатистических показателей, что, по-видимому, было обусловлено сложностями дооперационной цитологической и интраоперационной срочной гистологической диагностики этой патологии.

Таблица 4.1 – Гистологическая структура РЩЖ в исследованных группах, абс. (%)

Морфологический тип РЩЖ	Группы пациентов				Вся выборка (n=224)
	1 (n=192)	2 (n=15)	3 (n=5)	4 (n=12)	
Папиллярный	154 (80,2)	12 (80,0)	5 (100,0)	9 (75,0)	180 (80,4)
Фолликулярный	36 (18,8)	3 (20,0)	-	2 (16,7)	41 (18,3)
Медуллярный	2 (1,0)	-	-	-	2 (0,9)
Низкодифферен-цированный	-	-	-	1 (8,3)	1 (0,4)

Стадирование опухолевого процесса в ЩЖ по критерию Т (классификация TNM 8-й редакции, UICC, 2017) представлено на Рисунке 4.3 и в Таблице 4.2.

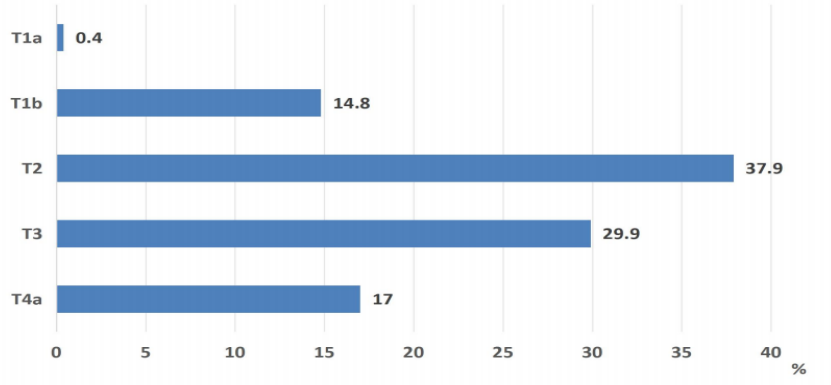


Рисунок 4.3 – Распределение пациентов с РЩЖ по стадиям опухоли во всей выборке

Таблица 4.2 – Распределение пациентов в зависимости от стадии опухоли по системе TNM, абс. (%)

Размеры и распространенность опухоли в ЩЖ	Группы пациентов				Вся выборка (n=224)
	1 (n=192)	2 (n=15)	3 (n=5)	4 (n=12)	
T1a	38 (19,8)	-	-	-	38 (17,0)
T1b	65 (33,9)	1 (6,7)	1 (20,0)	-	67 (29,9)
T2	71 (37,0)	9 (60,0)	2 (40,0)	3 (25,0)	85 (37,9)
T3	18 (9,4)	5 (33,3)	2 (40,0)	8 (66,7)	33 (14,8)
T4a	-	-	-	1 (8,3)	1 (0,4)

В большинстве наблюдений РЩЖ был представлен опухолями диаметром от 1 до 4 см (T1b–T2), не распространяющимися за пределы ЩЖ. У 37 (16,5 %) больных было внутриорганное метастазирование в контралатеральную долю (mpT1b3), не выявленное до гистологического исследования. У 26 из них был папиллярный, у 11 – фолликулярный рак.

Данные о частоте выявления регионарных метастазов после выполнения профилактической ЦЛЭ в этой группе представлены на Рисунке 4.4. При папиллярном РЩЖ регионарные метастазы были обнаружены у 53 (34,4 %) больных, при фолликулярном – у 3 (8,3 %). В 2 случаях медуллярного РЩЖ регионарного метастазирования не было.

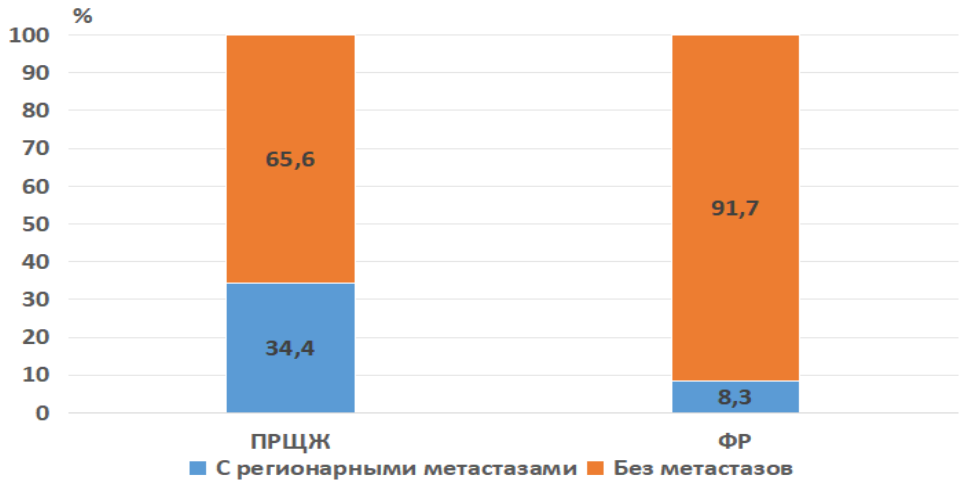


Рисунок 4.4 – Распределение пациентов с РЩЖ по частоте регионарного метастазирования

Частота выявления регионарных метастазов VI зоны шеи после тиреоидэктомии с ЦЛЭ у пациентов представлена на Рисунке 4.5.

У 15 пациентов группы 2, у которых решение о расширении объема оперативного вмешательства до тиреоидэктомии с профилактическим ЦЛЭ было принято после срочного интраоперационного гистологическом исследования по данным ПГИ – папиллярный РЩЖ. Метастазы в лимфатические узлы VI зоны шеи выявлены у 3 (20 %) из них.

У 5 пациентов 3-й группы, после ГЭ, тотальная ТЭ с профилактической ЦЛЭ выполнена вторым этапом хирургического лечения. У всех этих пациентов по данным ПГИ – папиллярный рак. Регионарных метастазов у этих пациентов обнаружено не было.

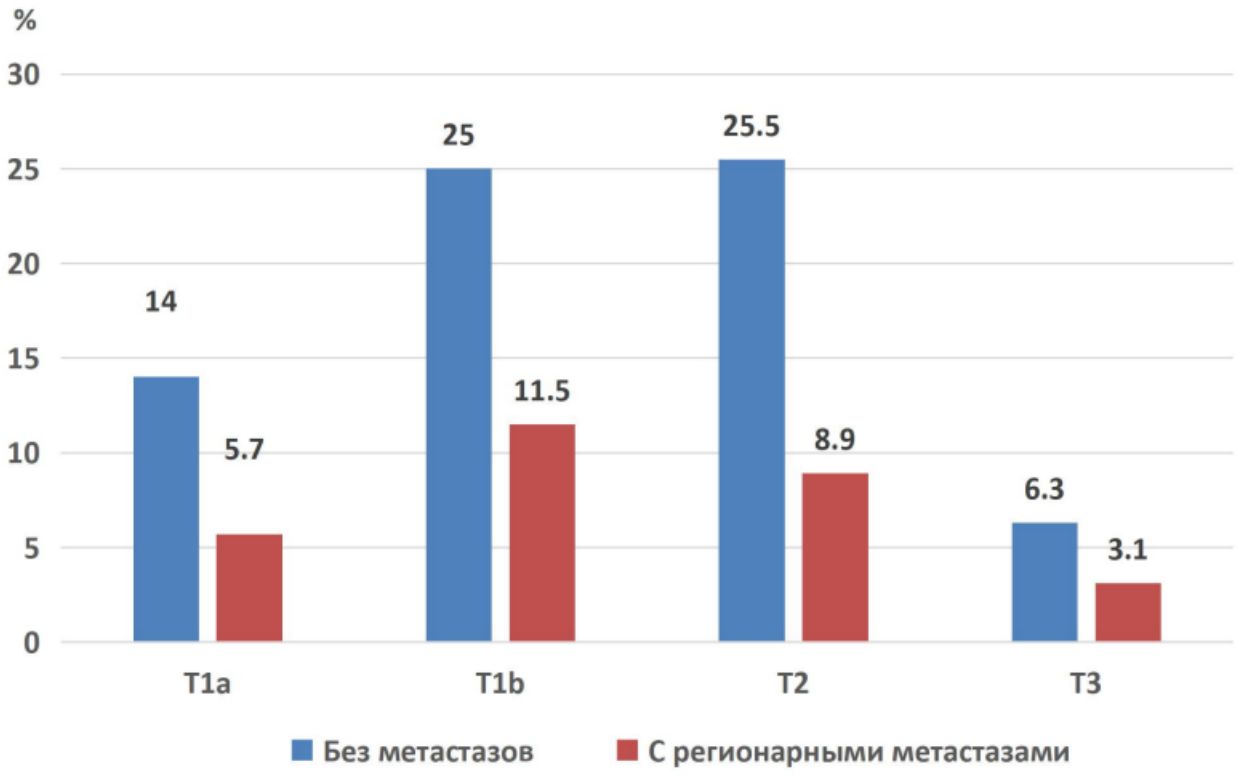


Рисунок 4.5 – Частота выявления регионарных метастазов VI зоны шеи после тиреоидэктомии с ЦЛЭ у пациентов в зависимости от наличия регионарных метастазов

Из 12 пациентов 4-й группы с РЩЖ (pT2–4; N1b) с цитологически подтвержденным метастазированием в лимфоузлы II–V зон шеи у 10 обнаружены

метастазы и во все группы лимфоузлов, включая VI зону шеи. В 3 из этих наблюдений метастазы VI зоны шеи были двусторонними.

Таким образом, частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы шеи при высокодифференцированном РЩЖ высока и достигает 36,1 % при папиллярной и 12,2 % при фолликулярной карциноме и не зависит от размера опухоли. Частота внутриорганного метастазирования составляет соответственно 14,4 и 26,8 %. Современные ультразвуковые и цитологические методы диагностики при РЩЖ позволяют выявить внутриорганное и регионарное метастазирование в основной лимфатический коллектор – VI зону клетчатки шеи на дооперационном этапе, при этом применяется радикальная хирургическая тактика с удалением пораженной доли и центрального лимфатического коллектора шеи при цитологическом подтверждении метастазирования.

Результаты проведенного исследования показали, что методом выбора хирургического лечения ВДРЩЖ в зависимости от размеров и цитологической характеристики опухоли должна быть ГЭ или ТЭ с выполнением ипси- или билатеральной ЦЛЭ в зависимости от подтверждения метастазирования в центральную зону. Учитывая, что при операциях на ЩЖ при АИТ высоким является риск повреждения гортанных нервов, для снижения частоты этого осложнения следует использовать ИОНМ при выполнении вмешательств на ЩЖ.

4.2 Результаты хирургического лечения опухолей щитовидной железы в сочетании с хроническим аутоиммунным тиреоидитом

Проанализированы результаты хирургического лечения 101 пациента, у которых злокачественные опухоли ЩЖ сочетались с АИТ, в том числе 86 женщин (85,1 %) и 15 мужчин (14,9 %). Наличие АИТ усложняло процесс дооперационной диагностики. Особенностью рака в данном случае являлось наличие большего количества микрокарцином, мультифокальных форм, поэтому при выборе объема операции было оправданным выполнение ТЭ и билатеральной ЦЛЭ при подтверждении метастазирования в регионарные лимфатические узлы (VI зона), а

также определения метастазирования в лимфатические коллекторы II-V зоны шеи.

При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз АИТ имел предварительный характер. При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного) диагностика АИТ позволяла установить природу снижения функции ЩЖ, но практически не отражалась на тактике лечения, которое подразумевала заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов.

Средний возраст больных составил 44,4 ± 6,2 года, старше 45 лет было 40 (39,6 %) пациентов. Все больные до направления наблюдались эндокринологом с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит». Длительность анамнеза заболевания и соответственно наблюдения больных эндокринологами с момента первого обращения до операции составила от 1 мес до 8 лет, что в среднем составляло 34 ± 12 мес. Всем больным выполнялось исследование уровня ТТГ гипофиза, Т4 и титра антитиреоидных антител. Ни у одного из исследуемых пациентов не было истинного первичного тиреотоксикоза.

Пациентам с выраженным проявлениями АИТ в первую очередь по результатам лабораторных исследований (оценка уровней ТТГ, сТ4, АТ-ТПО) проводили предварительную предоперационную подготовку с определением необходимости корректировки дозировки, учитывая стадию гипотиреоза, с последующим лабораторным контролем перед операцией. В случаях, когда пациенты находились на заместительной терапии перед выполнением оперативного вмешательства, определяли состояние эутиреоза, оценивали уровень готовности к выполнению операции, исключая риск осложнений анестезии и послеоперационного периода.

Средний уровень Т4 находился в пределах 86 ± 32 нмоль/л, но случаев манифестного гипотиреоза с уменьшением концентрации Т4 ниже 60 нмоль/л, подтвержденных параллельным снижением уровня Т3 – более 1,2 ммоль/л и гиперпродукцией ТТГ – более 5 мМЕ/л, было только 8 (9,75 %).

Наличие субклинического гипотиреоза констатировано у 44 (53,66 %) пациентов. УЗИ ЩЖ и зон регионарного метастазирования было выполнено всем

пациентам. Это исследование позволяло уточнить структуру и размеры железы, установить наличие узлового образования и рассчитать объем ЩЖ.

На Рисунке 4.6 представлена структура предварительного диагноза, с которым больные были направлены на оперативное лечение. При исследовании уровней гормонов ЩЖ, ТТГ и АТ-ТПО не было выявлено статистически достоверных отличий от больных с изолированным АИТ. При дообследовании в стационаре при повторных ТАБ дооперационно диагноз рака был верифицирован в 47 (46,5 %) случаях, интраоперационно на основании срочного гистологического исследования диагноз рака дополнительно верифицирован еще в 30 случаях.

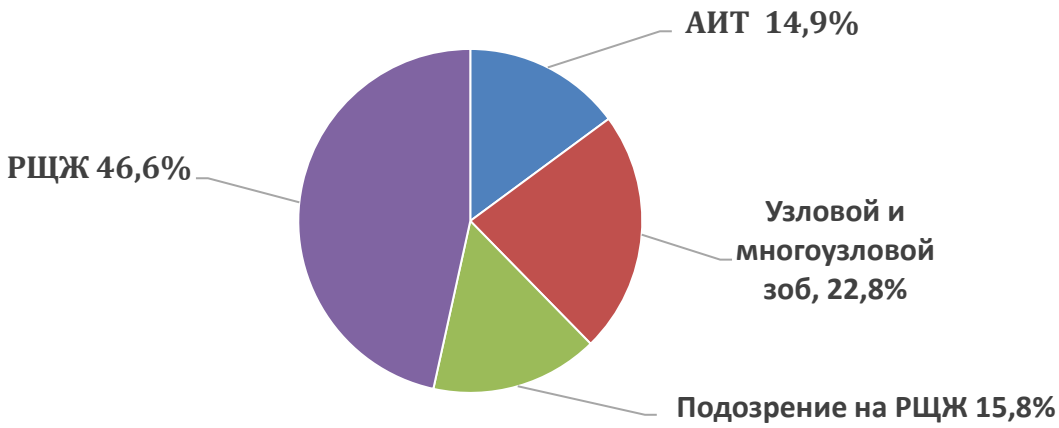


Рисунок 4.6 – Предварительный диагноз у больных с сочетанием опухолей щитовидной железы и аутоиммунного тиреоидита АИТ (n = 101)

Таким образом, суммарная до- и интраоперационная диагностика ЗНО на фоне АИТ была в 77 (76,2 %) наблюдениях. У 24 (23,8 %) пациентов окончательный диагноз был поставлен только после планового гистологического исследования. Это касалось случаев микрокарцином, выявляемых только при гистологическим исследовании, а также редких и неэпителиальных опухолей, потребовавших иммуногистохимического исследования.

Злокачественные опухоли ЩЖ на фоне АИТ были представлены папиллярным раком в в 41 (40,6 %) случаях, фолликулярным – в 28 (27,7 %), фолликулярным вариантом папиллярного рака – в 27 (26,7 %), раком из В-клеток – в одном случае (1 %), недифференцированным раком – в одном (1 %), лимфомой

щитовидной железы – в одном (1 %) и медуллярным раком – в 2 (2 %) случаях.

Фолликулярная аденокарцинома, выявленная у 28 (27,7 %) больного, макроскопически имела вид узла, похожего на фолликулярную аденому. В 7 случаях фолликулярная аденокарцинома прорастала фиброзную капсулу и сосуды. Рак из В-клеток был диагностирован у одного пациента (1 %). В 11 (10,1 %) наблюдениях рак имел мультифокальный характер, в 15 (14,9 %) случаях отмечено поражение обеих долей.

В целом установлена относительно редкая частота папиллярной формы рака на фоне АИТ, хотя большинство отечественных и зарубежных авторов считают, что это самая распространенная форма АИТ-ассоциированного рака, которая встречается в 86-92 % наблюдений [23, 152, 263]. Особенностью высокодифференцированного рака явилось то, что 47 (34,6 %) из 101 опухоли были представлены микрокарциномой, определяемой только при микроскопическом исследовании.

Только 30 наиболее крупных микрокарцином были диагностированы при интраоперационном экспресс-гистологическом исследовании, а 24 обнаружены лишь при плановом исследовании. Большое практическое значение имеет тот факт, что все микрокарциномы диагностированы при узловых и многоузловых формах АИТ. Однако в пределах макроскопически определяемого узла встретилось только 9 (8,9 %) микрокарцином, при этом их наличие не коррелировало с размерами узла, а в 35 (34,6 %) случаях они встретились вне зоны узлов, которые при микроскопическом исследовании оказались псевдоузлами, гистологически представленными лимфоидными инфильтратами.

Таким образом, с учетом частоты микрокарцином при АИТ, возможной локализации их вне ткани макроскопически определяемых узлов и большого количества мультифокального рака, следует сделать вывод, что при РЩЖ на фоне АИТ выполнялась тиреоидэктомия, а при метастазировании в лимфоузлы VI зоны и подтвержденной цитологически с ипси- или билатеральной ЦЛЭ. При метастазах в центральную зону, а также в латеральные лимфатические узлы объем операции расширялся. Выполнение этой операции позволило приблизить к 100 %

диагностику АИТ-ассоциированного высокодифференцированного рака. Даже если часть микрокарцином ввиду малого размера была пропущена при выборе блоков для микроскопического исследования, операция в отношении рака будет заведомо радикальной.

Если операция выполняется по поводу верифицированного РЩЖ с локализацией в одной доле ЩЖ, методом выбора была ГЭ. В случае обнаружениям макроскопических признаков АИТ в виде диффузного увеличения железы, уплотнения паренхимы и характерного рубцово-спаечного перипроцесса, выполнялась ТЭ. На первый взгляд, большая частота микрокарцином служит прогностически благоприятным фактором, ведь почти всегда это рак I стадии, 5-летняя выживаемость при котором составляет 95 %. Но, с другой стороны, большая частота микрокарцином является причиной диагностических ошибок на всех уровнях диагностики. Это в свою очередь ведет к не радикальному лечению, как хирургическому, так и гормональному, а высокодифференцированный рак, согласно теории опухолевой прогрессии, постепенно может анаплазировать, приобретая черты агрессивной опухоли, вплоть до низкодифференцированного рака или анапластического рака. Не назначение показанной супрессивной гормонотерапии в случаях не диагностированных микрокарцином на фоне АИТ с хронической гиперпродукцией ТТГ может стимулировать быстрый рост, гематогенное и лимфогенное метастазирование. Это наблюдение позволяет предположить, что при традиционной методике гистологического исследования ЩЖ, согласно которой, если не имеется узловых образований, разрезка ткани на блоки производится через каждые 5 мм, а препараты для гистологического исследования практически отбираются слепым методом, имеется реальная возможность не диагностировать микрокарциному.

Клинический пример 1.

Пациентка Н., 37 лет.

Поступила в отделение эндокринной хирургии с жалобами на осиплость голоса, затрудненное дыхание, повышенную утомляемость, головную боль, головокружение.

Из анамнеза: 2 года назад был диагностирован аутоиммунный тиреоидит.

Результаты лабораторных исследований: ТТГ – 5,4 мЕд/л, св. Т4 -14 пмоль/л, св. Т3 4.6 пмоль/л, АТ-ТПО 120 МЕ/мл, BRAF+

Результат УЗИ шеи: ЩЖ диффузно неоднородной структуры, эхогенность снижена, паренхима с мелкоочаговой перестройкой, что соответствует УЗ-признакам АИТ. На этом фоне в правой доле определяется солидный гипоэхогенный узел 15×7×8 мм, с неровными нечеткими контурами, микрокальцинатами, вертикальной ориентацией, без тонкого периферического halo. Заключение: УЗ-признаки АИТ. Очаговое образование левой доли с высоко подозрительными признаками (TIRADS V). Визуализируются шейные лимфоузлы овальной формы, с сохранённым жировым хилусом, без подозрительных изменений.

Выполнена ТАБ: определяются фолликулярные/папиллярные комплексы клеток с очаговыми ядерными признаками папиллярной карциномы на фоне лимфоидной инфильтрации. Подозрение на малигнизацию. Bethesda V.

Учитывая компрессию органов шеи, а также результат ТАБ пациентке показано хирургическое лечение. Выполнена операция – тиреоидэктомия с использованием нейромониторинга ВГН.

Гистологические исследование. Микроскопия: мультифокальный фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы в виде мелких и более крупных локусов (до 1,5 см в диаметре). В 7 препаратах из 12 на фоне макро-микрофолликулярного зоба в сочетании с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, вышеуказанные локусы опухолевой ткани инфильтративно растут в ткань щитовидной железы.

Пациентка была выписана на амбулаторное лечение под наблюдение эндокринолога и онколога с рекомендациями супрессивных доз левотироксина. Через 3 месяца после операции на плановом осмотре при контрольном осмотре и контроле УЗИ у пациентки отмечено увеличение лимфоузлов паравазальной области. ТАБ: цитограмма метастазов паиллярного рака щитовидной железы. Пациентка госпитализирована повторно в отделение эндокринной хирургии, было

проведено дообследование: сцинтиграфия скелета, а также выполнена КТ органов грудной клетки и головного мозга с целью исключения метастазирования. Повторно выполнена операция в объеме фасциально футлярной лимфаденэктомия слева, а также центральная лимфаденэктомия с обеих сторон. Гистологический анализ: Метастатическое поражение лимфоузлов центральной и боковой зоны (II,IV,V,VI). Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана, прошла курс радиойдтерапии в Обнинске, получает супрессивную и заместительную терапию под наблюдение эндокринолога.

В данном примере необходим было оперативное лечение, учитывая нарастающую компрессию органов шеи, при этом показатели ТТГ и АТ-ТПО незначительно были повышены. Все это время до операции пациентка наблюдалась у эндокринолога и получала заместительную терапию препаратами левотироксина. В данном случае при результатах ПГИ определена мультифокальность опухоли и метастазирование в региональные лимфоузлы.

Клинический пример 2.

Пациентка Б., 58 лет.

Поступила в отделение без существенных жалоб. Считает себя больной в течение 2 месяцев, когда при контрольном УЗИ исследовании обнаружено узловое образование в области шеи справа диаметром до 1 см.

Результаты лабораторных исследований: уровни ТТГ - 2,4 мЕд/л, св. Т4 - 14 пмоль/л, св. Т3 - 4,6 пмоль/л, АТ-ТПО 320 МЕ/мл, АТ-ТГ 140 МЕ/мл.

Результаты УЗИ шеи и региональных лимфатических узлов с обеих сторон. Щитовидная железа диффузно неоднородной структуры, эхогенность снижена, паренхима с псевдоузловой перестройкой, что соответствует УЗ-признакам АИТ. На этом фоне в правой доле определяется солидный гипоэхогенный узел 9×7×8 мм, с неровными нечеткими контурами, микрокальцинатами, вертикальной ориентацией, без тонкого периферического halo. Заключение: УЗ-признаки АИТ. Очаговое образование правой доли с высоко подозрительными признаками (TIRADS VI). Визуализируются шейные лимфоузлы овальной формы, с

сохранённой конфигурацией.

ТАБ: Цитологическая картина соответствует папиллярному раку щитовидной железы на фоне хронического лимфоцитарного тиреоидита. Bethesda VI. Выполнена плановая операция гемитиреоидэктомия с удалением перешейка. Результаты молекулярно-генетического анализа свидетельствовали о более высокой частоте обнаружения мутации V600E в гене BRAF.

Гистологическое исследование: правая доля папиллярный рак с инвазией в тиреоидную ткань, фон – АИТ. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение эндокринолога. При контрольных осмотрах через 3, 6, 9 месяцев данных за рецидив заболевания не получено.

В данном случае у пациентки диагностирован РЩЖ - опухоль размером до 2 см в правой доле, подтвержденная цитологически, и на молекулярно-генетическом уровне, при этом отсутствовали признаки компрессии органов шеи и косметический дискомфорт. Вторая доля была без узловых образований, пациентка находилась в состоянии эутиреоза, но был выявлен повышенный уровень АТ- ТПО больше 140 МЕ/мл.

Учитывая наличие очагового образования в одной доле, было решено выполнить гемитиреоидэктомию, так как мультифокальность опухоли отсутствовала. В дальнейшем была назначена супрессивная и заместительная терапия.

Отмечались отдельные УЗИ-признаки РЩЖ на фоне АИТ, при этом цитологически ни цитолог, ни специалист по УЗИ-диагностике не могли с высокой точностью определить злокачественное образование ввиду неоднородной структуры ткани ЩЖ.

Клинический пример 3.

Пациентка Л., 42 года.

Жалобы: при профосмотре у пациентки случайно был обнаружен узел в щитовидной железе.

В анамнезе: АИТ диагностирован 5 лет назад, пациентка принимает L-тироксин, 75 мкг.

Лабораторные данные: ТТГ: 2,8 мМЕ/л, АТ-ТПО: 1450 МЕ/мл, Ат-ТГ: 680 МЕ/мл.

УЗИ ЩЖ: Правая доля. Узел 3.5×2.4×4.0 см выполняет всю долю, неоднородной структуры с гиперэхогенными включениями и множественными микрокальцинатами с васкуляризацией по смешанному типу. TIRADS: 5 баллов (высокий риск) Фоновая ткань: диффузно неоднородная, гипоэхогенная типично для АИТ. Лимфоузлы: без подозрительных признаков.

Цитологическое заключение: Bethesda IV, однако выраженная лимфоцитарная инфильтрация и фоновый АИТ затрудняют трактовку. Папиллярные структуры могут быть как проявлением папиллярного рака, так и гиперпластическими изменениями на фоне воспаления. Выполнена молекулярно-генетическая диагностика, по результатам которой выявлены доброкачественные новообразования с повышенным содержанием микро-РНК (miR) - 146b (без других маркеров злокачественности), по-видимому, связанным с лимфоцитарной инфильтрацией.

Хирургическое вмешательство: гемитиреоидэктомия справа со срочным гистологическим исследованием. Интраоперационно: узел плотный, спаян с капсулой, окружающая ткань ЩЖ плотная, «деревянистая» (АИТ), лимфоузлы уровня VI не увеличены.

Возвратный нерв визуализирован, сохранен, нейромониторинг стабильный.

Срочное гистологическое исследование (интраоперационное): лимфоцитарная инфильтрация, фолликулярная гиперплазия. Злокачественность не определяется.

Заключительное гистологическое исследование: гиперпластический (аденоматозный) узел правой доли ЩЖ на фоне хронического АИТ (Хашимото). Признаков злокачественности не выявлено.

Узел: папиллярные структуры – следствие гиперплазии, но не папиллярного рака, фолликулы вариабельного размера с оксифильными тироцитами (клетки Гюртле), ядерные изменения минимальные, критерии папиллярного рака не выявлены: псевдовключения отсутствуют, борозды единичные (неспецифичные),

хроматин нормальный, не «матовое стекло». Микрокальцинаты: псаммомные тельца отсутствуют (отмечены коллоидные кальцинаты). Капсула узла не сформирована (характерно для гиперпластического процесса).

Окружающая ткань: Выраженный хронический лимфоцитарный тиреоидит (АИТ Хашимото), диффузная инфильтрация лимфоцитами, плазмоцитами. Формирование лимфоидных фолликулов с центрами размножения. Фиброз стромы, онкоцитарная метаплазия тироцитов.

Послеоперационный период:

День 2: выписка, самочувствие хорошее.

Лабораторные данные: L-тироксин: доза увеличена до 100 мкг (компенсация гипотиреоза после гемитиреоидэктомии), ТТГ через 6 недель: 4,2 мМЕ/л, доза левотироксина скорректирована до 112 мкг, аАТ-ТПО через 3 месяца - 1680 МЕ/мл (после операции – ожидаемо, выброс антигена).

УЗИ левой доли через 6 месяцев: без новых узлов, признаки АИТ сохраняются.

Вышеприведенные клинические примеры позволяют сделать заключение, что при наличии признаков АИТ и опухоли (Bethesda V) следует:

— учитывать возможность гипердиагностики;

— папиллярные структуры по данным цитологического исследования не всегда свидетельствуют о наличии РЩЖ при АИТ;

— при возможности выполнить молекулярно-генетическую диагностику;

— при концентрации АТ-ТПО >1000 МЕ/мл и отсутствии поражения лимфоузлов операцией выбора может быть гемитиреоидэктомия (то есть не сразу следует выполнять тотальную тиреоидэктомия);

— критичным для выбора объема вмешательства является результат срочного гистологического исследования.

Клинический пример 4.

Пациентка М., 38 лет.

Жалобы при поступлении: на дискомфорт в шее, чувство инородного тела.

В анамнезе: АИТ диагностирован 8 лет назад, принимает L-тироксин 100 мкг.

Результаты лабораторных исследований: ТТГ: 3,1 мМЕ/л, Ат-ТПО: 2340 МЕ/мл, Ат-ТГ: 1150 МЕ/мл.

УЗИ ЩЖ: Правая доля без узловых образований, в левой доле узел 2.2×1.8×2.0 см в области нижнего полюса, изоэхогенного характера, с ровными, четкими контурами, однородной коллоидной структуры без кальцинатов, васкуляризация - периферический тип ("halo"), EU-TIRADS: 2-3 балла (низкий риск), фоновая ткань: типичный АИТ. Лимфоузлы: в пределах нормы. Заключение УЗИ: Коллоидный узел на фоне АИТ.

Дважды выполнялась **ТАБ ЩЖ.**

Первая ТАБ: Цитологическое заключение: Bethesda II (доброкачественный). Микроскопия: клеточность высокая, фолликулярные клетки в виде пластов и микрофолликулов, ядра мономорфные, нормохромные с обильным коллоидом (признак доброкачественности). Лимфоциты в умеренном количестве (фоновый АИТ), атипия отсутствует.

Повторная ТАБ через 12 месяцев (узел вырос до 2.5 см): Цитологическое заключение: Bethesda III . Признаки АИТ, коллоидный узел.

По результатам молекулярно-генетической диагностики обнаружена мутация V600E в гене BRAF.

Выбрана тактика лечения: гемитиреоидэктомия слева.

Интраоперационно: узел в капсуле, легко вылущивается, окружающая ткань типична для АИТ, Л/у не изменены. ПГИ во время операции не выполнялось.

ПГИ окончательная: минимально инвазивная папиллярная карцинома. Окружающая ткань: АИТ с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: минимально инвазивная папиллярная карцинома левой доли ЩЖ, pT2N0M0, стадия I. Фоновый хронический аутоиммунный тиреоидит.

По результатам данного клинического исследования был поставлен вопрос: почему по данным цитологического исследования не был диагностирован рак?

Выявление повышенного уровня АТ-ТПО может приводить к неправильному заключению о том, что наличие АИТ представляет своего рода «защиту от опухоли».

Согласно Решению (по АТА 2015): при низком риске РЩЖ не следует расширять объем операции, радиойодтерапия не показана. Проводится супрессивная терапия L-тироксином (ТТГ 0,5-2,0).

При наличии АИТ + Bethesda III:

- высокий уровень АТ-ТПО не гарантирует доброкачественность опухоли;
- при сомнительных результатах ТАБ показано проведение молекулярно-генетического тестирования.

4.3 Результаты выявления узловых образований и хирургического лечения пациентов с болезнью Грейвса

РЩЖ нередко выявляется у пациентов, оперированных по поводу болезни Грейвса, в то же время отсутствуют однозначные данные о частоте и факторах риска развития РЩЖ у оперированных пациентов с БГ. На данном этапе работы было проведено исследование по оценке риска развития рака у пациентов с БГ после оперативного лечения.

Произведен анализ данных 121 пациента с БГ, которым было выполнено хирургическое лечение в Центре эндокринной хирургии г. Краснодара. Части больных после ТЭ была произведена центральная лимфодиссекция VI зоны. Диагноз РЩЖ был подтвержден результатами патологоанатомического исследования.

Диагноз БГ был поставлен на основании типичных симптомов и лабораторных данных, которые включали повышение уровня Т3, Т4 в сыворотке крови, снижение уровня ТТГ и диффузное накопление фармпрепарата при сцинтиграфии ЩЖ. В большинстве случаев диагноз был подтвержден снижением уровня ТТГ. Ни один из пациентов ранее не имел в анамнезе облучения шеи, РЩЖ в семейном анамнезе или аутоиммунного заболевания ЩЖ.

Из 121 пациента, включенного в исследование, было 90 (74,4 %) женщин и 31 - мужчина (25,6 %). Средний возраст на момент постановки диагноза составил 39 лет (от 17 до 79). РЩЖ был выявлен после ТЭ у 34 пациентов, оперированных

по поводу БГ (28,1 %) (Рисунок 4.7).

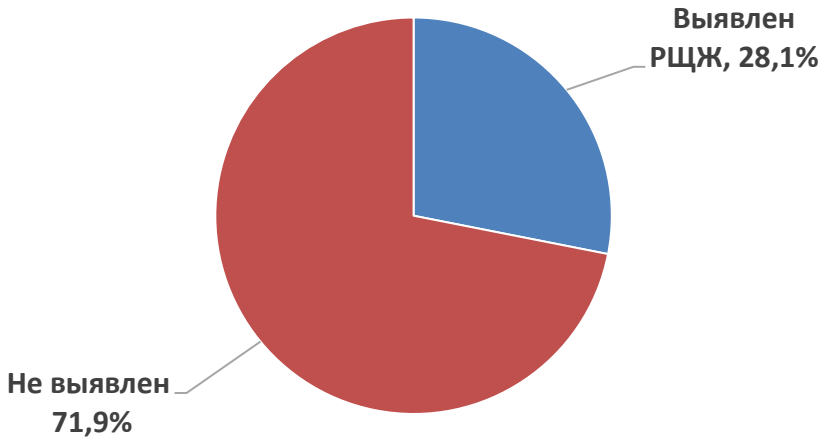


Рисунок 4.7 – Частота выявления узловых образований у пациентов с БГ, которым проводилось хирургическое лечение

При предоперационном УЗИ щитовидной железы узлы были выявлены у 62 (51,2 %) пациентов, у других 59 больных (48,8 %) БГ узлы в ЩЖ не обнаружены (Рисунок 4.8).

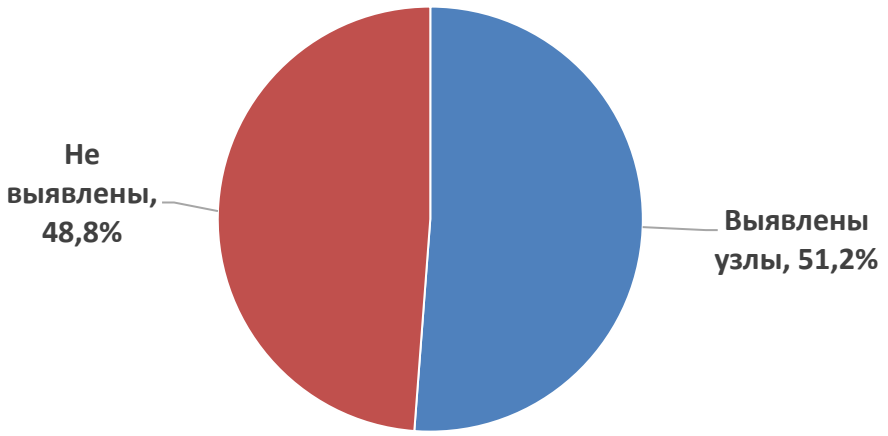


Рисунок 4.8 – Частота выявления узловых образований у пациентов с БГ, которым проводилось хирургическое лечение

Основными показаниями к операции БГ были длительная терапия антитиреоидными препаратами с развитием побочных эффектов на фоне длительного приема тиреостатиков (n = 65, 53,3 %), тяжелая офтальмопатия

(n = 39, 32,0 %), подозрение на ЗНО при ТАБ ЩЖ (n = 13, 10,7 %) или зоб с компрессией органов шеи (n = 5; 4,0 %) (Рисунок 4.9).

Большинство пациентов в группах БГ с диффузным зобом и узловыми образованиями составили женщины, при этом статистически значимых различий по полу между группами выявлено не было (Таблица 4.3). Медиана возраста на момент постановки диагноза была достоверно выше у пациентов с узлами по сравнению с пациентами без узловых образований, 45 (19-79) против 34 года (17-67; p < 0,001).

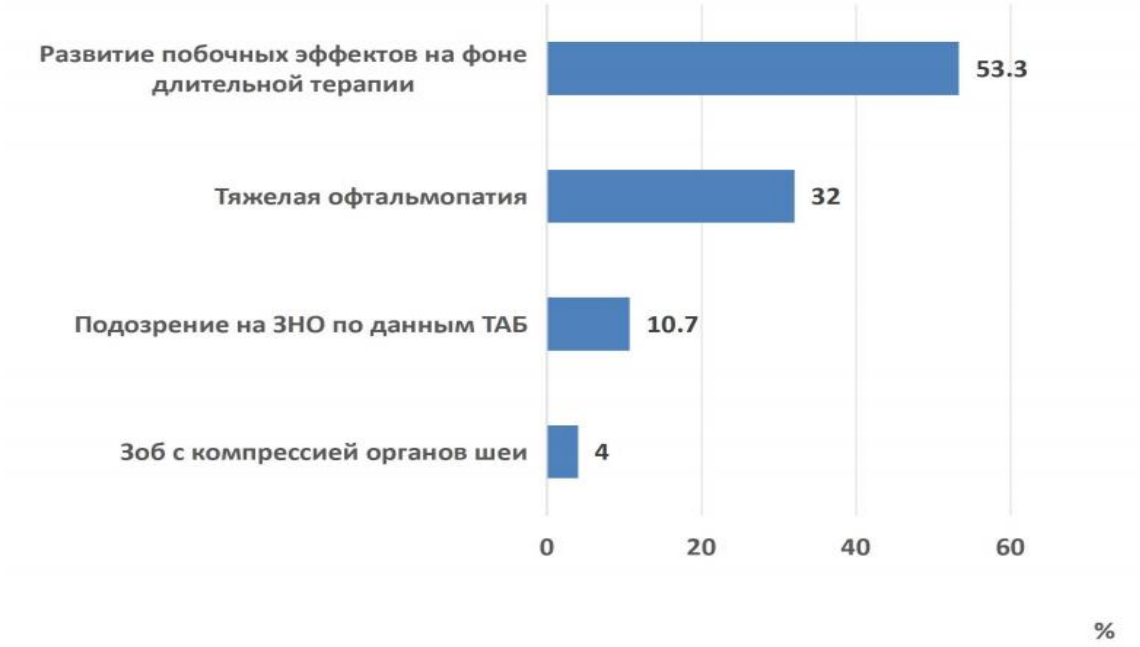


Рисунок 4.9 – Показания к хирургическому лечению БГ

Таблица 4.3 – Распределение пациентов с болезнью Грейвса по полу и возрасту

Характеристики пациентов	Вся выборка (n = 121)	БГ с диффузным зобом (n = 59)	БГ с узловыми образованиями (n = 62)	p
Женщины (абс. %)	90 (74,4%)	40 (67,8%)	50 (80.6%)	0,14
Мужчины (абс. %)	31 (25,6%)	19 (32.2%)	12 (19.4%)	
Возраст, Me (Q_1-Q_3)	**39 (17–79)**	**34 (17–67)**	**45 (19–79)**	**<0,001**

Сравнение лабораторных показателей не выявило статистически значимых межгрупповых различий (уровни ТТГ, сТ3, сТ4, титры аутоантител) (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Лабораторные показатели у пациентов с болезнью Грейвса, Me (Q_1;Q_3)

Характеристики пациентов	Вся выборка (n = 121)	БГ с диффузным зобом (n = 59)	БГ с узловыми образованиями (n = 62)	p
ТТГ, мМЕ/л	0,006 (0,001–0,665)	0,005 (0,001–0,043)	0,007 (0,001–0,665)	0,86
сТ4, нмоль/л	32,5 (7,9–100)	30,7 (15,6–100)	32,6 (7,9–100)	0,27
сТ3, нмоль/л	13,1 (4,3–43)	13,1 (6–38,5)	13 (4,3–43)	0,52
АТ к ТГ, Ед/л	47 (11–675)	49,8 (11,9–675)	43,5 (11,2–675)	0,19
Ат-ТПО, Ед/мл	109 (0,3–3385)	139,6 (0,9–385)	84,2 (0,3–2550)	0,27

Доли узлов в железе размером менее 1 см и более 1 см составили 14,5 % и 85,5% соответственно. РЩЖ был подтвержден после операции у 34 (28,1 %) пациентов (Рисунок 4.10). Частота РЩЖ была достоверно выше у пациентов с узлами по сравнению с пациентами без узлов (38 % против 16%; p = 0,009).

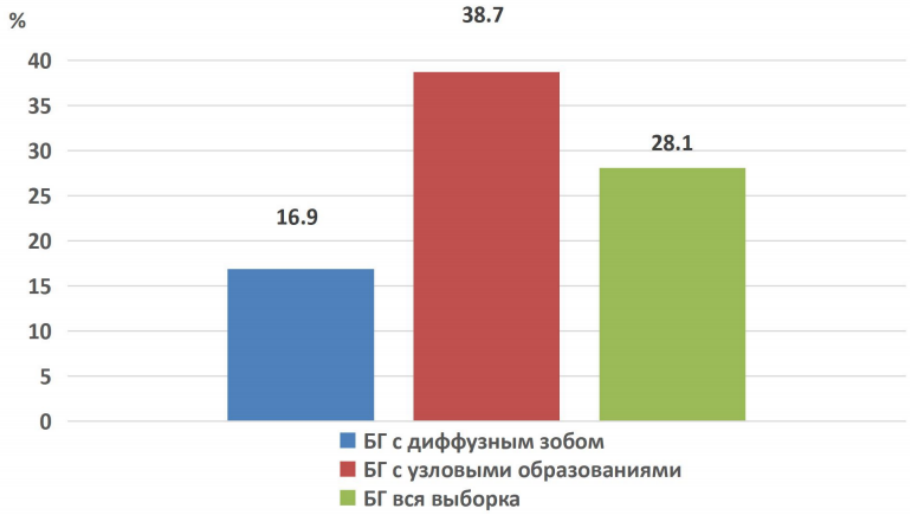


Рисунок 4.10 – Частота выявления рака щитовидной железы у пациентов с БГ в зависимости от наличия узловых образований в щитовидной железе

Пациенты с БГ при наличии РЩЖ были старше пациентов без РЩЖ, хотя при этом статистически значимых различий выявлено не было (45 (19-79) лет

против 37 (17-69) лет; p = 0,029). Не выявлено статистически значимых различий по заболеваемости РЩЖ у мужчин и женщин (5/31, 16 % против 29/90, 32 %; p = 0,086) (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Половозрастное распределение пациентов с болезнью Грейвса с РЩЖ и отсутствием признаков злокачественных новообразований

Параметр	РЩЖ (+) (n = 34)	РЩЖ (–) (n = 87)	p
Возраст (лет), Me (Q_1;Q_3)	**45 (19–79)**	**37 (17–69)**	**0,029**
Женщины, абс. (%)	29 (85,3%)	61 (70,1%)	0,105
Мужчины, абс. (%)	5 (14,7%)	26 (29,9%)	

Узлы при наличии признаков РЩЖ у пациентов с БГ были выявлены статистически значимо чаще – в 70,6 % случаев, чем у пациентов без РЩЖ, где значение этого показателя составило 43,7 %) (Рисунок 4.11).

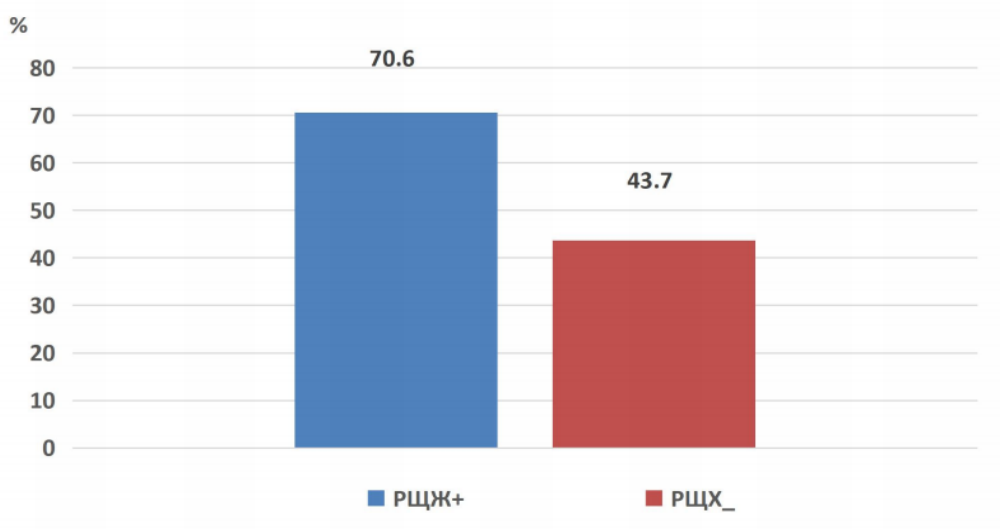


Рисунок 4.11 - Частота выявления узлов рака щитовидной железы у пациентов с БГ в зависимости от наличия РЩЖ

Сравнение лабораторных показателей пациентов с БГ с наличием или отсутствием РЩЖ показало, что медианы концентраций ТТГ составили в этих группах соответственно 0,004 (0,001–0,143) и 0,006 (0,001–0,165), статистически

значимых различий при этом выявлено не было (p = 0,59) (Рисунок 4.12).

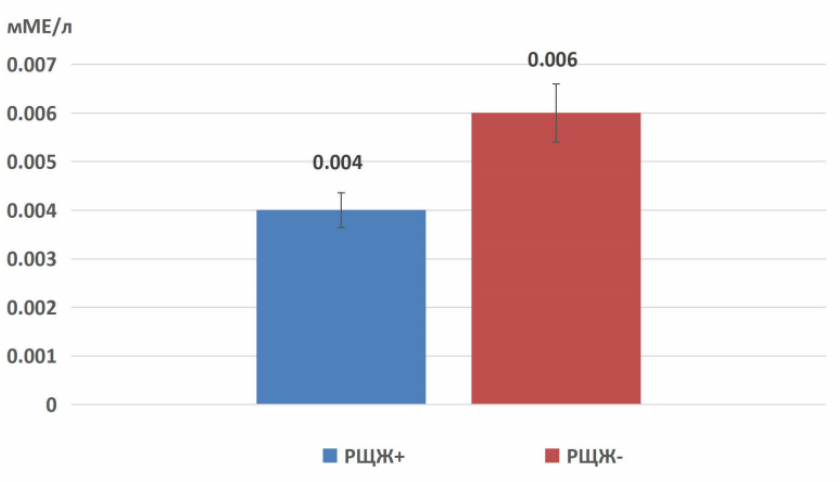


Рисунок 4.12 – Концентрации ТТГ в плазме крови пациентов с БГ в зависимости от наличия РЩЖ

Уровни концентраций сТ4 составили в группах РЩЖ+ и РЩЖ- соответственно 30,5 (7,9–76,0) и 32,6 (14,6–100,0) (нмоль/л) (p = 0,57), статистически значимых различий при этом не наблюдалось (Рисунок 4.13).

Значения концентраций сТ3 составили в группах РЩЖ+ и РЩЖ- соответственно 11,6 (4,3–25,0) и 13,4 (5,5–43,0) (нмоль/л) (p = 0,11), статистически значимых различий при этом не отмечено (Рисунок 4.14).

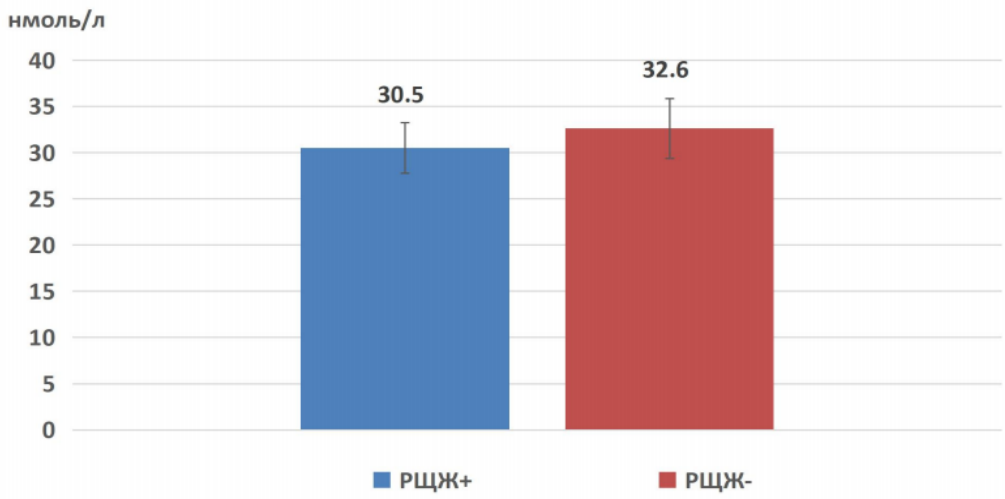


Рисунок 4.13 – Концентрации сТ4 в плазме крови пациентов с БГ в зависимости от наличия РЩЖ

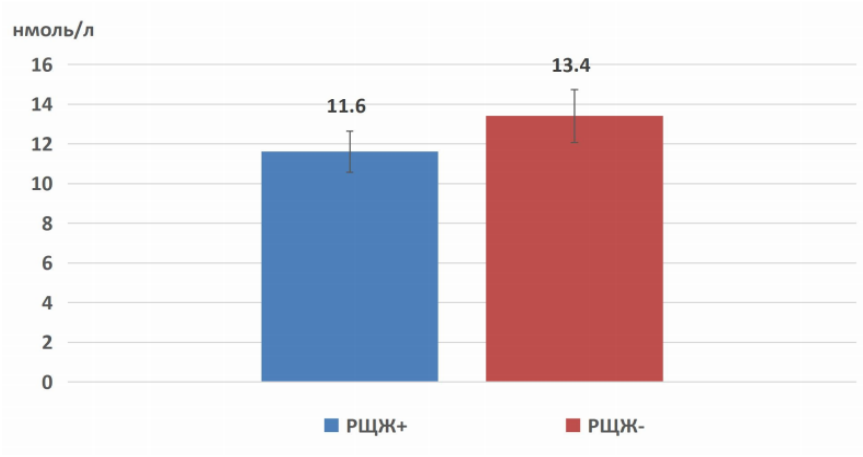


Рисунок 4.14 – Концентрации сТ3 в плазме крови пациентов с БГ в зависимости от наличия РЩЖ

В то же время выявлены статистически значимые различия уровней АТ к рТТГ: 30 (11,9-300) и 51 (11,2-675) Ед/л, соответственно в группах РЩЖ+ и РЩЖ- (p = 0.002) (Рисунок 4.15).

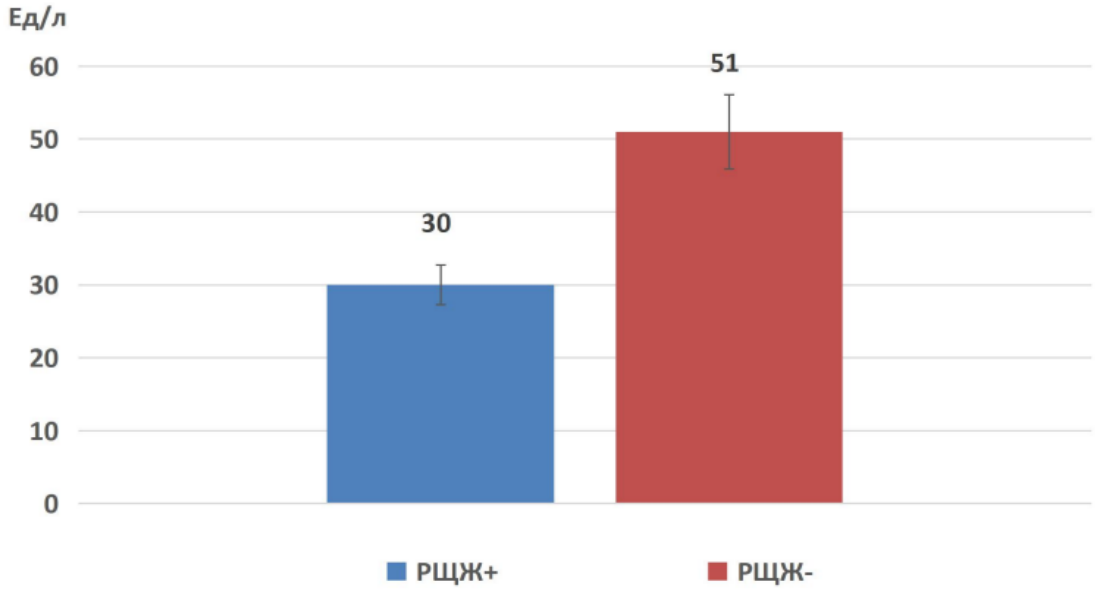


Рисунок 4.15 – Концентрации АТ к рТТГ в плазме крови пациентов с БГ в зависимости от наличия РЩЖ

Также у пациентов с БГ и РЩЖ+ уровень АТ-ТПО были достоверно ниже такового в группе РЩЖ-, значения показателя составили соответственно 53,7 (0,3-1719) и 159 (0,4-3385) ЕД/мл (p = 0.004) (Рисунок 4.16).

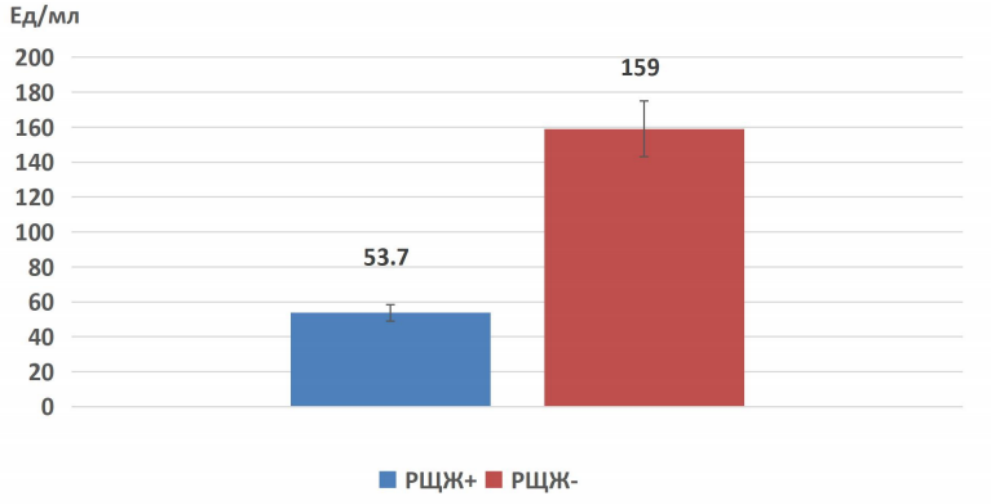


Рисунок 4.16 – Концентраци АТ-ТПО в плазме крови пациентов с БГ в зависимости от наличия РЩЖ

У 21 из 34 пациентов с ВДРЩЖ (61,8 %) размер опухоли был менее 10 мм в диаметре (микрокарцинома). Из 32 пациентов с ПРЩЖ у 28 новообразование было представлено классическим вариантом, у 2 больных - фолликулярным раком, у одного - онкоцитарным и одного - столбчатоклеточным вариантом опухоли (Таблица 4.6). Поражение лимфатических узлов наблюдалось у 3 (9 %) из 34 пациентов. Из них 5 случаев было представлено с экстратиреоидной инвазией (15 %), 2 случая с лимфоваскулярной инвазией (6 %) и 19 случаев с капсульной инвазией (56 %).

Таблица 4.6 – Распределение пациентов с БГ, которым выполнялись хирургические вмешательства на щитовидной железе в зависимости от размеров опухоли, абс. (%)

Размер опухоли	Вся выборка (n=34)	Без узлов (n = 10)	С узлами (n = 24)
≤ 1 см	21 (61,8)	9 (90,0)	12 (50,0)
> 1 см	13 (38,2)	1 (10,0)	12 (50,0)

В Таблице 4.7 представлены варианты РЩЖ у пациентов, которым выполнялись операции по поводу узловых образований в ЩЖ.

Таблица 4.7 – Распределение пациентов с БГ, которым выполнялись хирургические вмешательства по поводу узловых образований ЩЖ, по гистологической характеристике опухоли, абс. (%)

Гистологические варианты опухоли	Вся выборка (n = 34)	Пациенты без узлов в ЩЖ (n = 10)	Пациенты с узлами в ЩЖ (n = 24)
Варианты ПРЩЖ	32 (94,1)	9 (90,0)	23 (95,8)
Классический тип	28 (82,4)	9 (90,0)	19 (79,2)
Фолликулярный вариант	2 (5,9)	–	2 (8,3)
Онкоцитарный вариант	1 (2,9)	–	1 (4,2)
Столбчатоклеточный вариант	1 (2,9)	–	1 (4,2)
Фолликулярный РЩЖ	2 (5,9)	1 (10,0)	1 (4,2)

При этом наиболее часто отмечался классический тип как в группе без узлов, так и в группе с узлами. Остальные варианты опухоли встречались в единичных случаях. При оценке характеристики опухоли было отмечено, что наиболее часто отмечались мультифокальные поражения (Таблица 4.8). Часто отмечалась также инвазия опухоли в капсулу соответственно в группах больных без узлов и с узлами. Также был выявлен ВДРЩЖ в виде множественных опухолевых образований.

Таблица 4.8 – Характеристики опухоли у пациентов с БГ, которым выполнялись хирургические вмешательства по поводу узловых образований ЩЖ, абс. (%)

Характеристики опухоли	Вся выборка (n = 34)	Пациенты без узлов в ЩЖ (n = 10)	Пациенты с узлами в ЩЖ (n = 24)
Мультифокальные поражения	13 (38,2)	4 (40,0)	9 (37,5)
Метастазы в лимфоузлы	3 (8,8)	–	3 (12,5)
Экстратиреоидная инвазия	5 (14,7)	–	5 (20,8)
Сосудистая инвазия	2 (5,9)	–	2 (8,3)
Инвазия в капсулу	19 (55,9)	5 (50,0)	14 (58,3)

4.4 Результаты поиска значимых факторов выявления рака щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса

Результаты многофакторного анализа показали, что наличие узлов в ЩЖ (ОШ = 3,00, 95% ДИ: 1,32–7,25; p = 0,012), более низкие уровни (относительно референтных значений) антител к рецепторам ТТГ и АТ- ТПО в сыворотке крови могут быть рассмотрены в качестве независимых предикторов РЩЖ у прооперированных больных с БГ: соответственно ОШ составило 1,41 (95% ДИ: 1,08–2,02; p = 0,034) и ОШ=2,68 (95% ДИ: 1,35–4,28; p < 0,001) (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Предикторы рака щитовидной железы при БГ

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
Наличие узла	3,00 (1,32–7,25)	**0,012**
Низкий уровень АТ к рТТГ	1,41 (1,08–2,02)	**0,034**
Низкий уровень АТ к ТПО	2,68 (1,35–4,28)	**<0,001**

У всех пациентов по данным гистологического исследования верифицировали ДРЩЖ. У 32 из 34 пациентов (94,1 %) по данным гистологического исследования диагностирован папиллярный рак щитовидной железы и у 2 (5,9 %) – ФРЩЖ.

Клинический пример 5.

Пациентка Н., 35 лет.

Жалобы при поступлении: тахикардия, повышенная потливость, слезотечение.

Из анамнеза: 7 лет назад была прооперирована в одной из клиник по поводу ДТЗ. ЩЖ была резецирована по Николаеву с оставлением субфасциальной пластинки ткани вдоль трахеи с обеих сторон.

Год назад у пациентки появились вышеперечисленные жалобы, обратилась к

эндокринологу: обнаружен рецидив тиреотоксикоза, для компенсации которого были назначены тиреостатики. Появились нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, были назначены адреноблокаторы для нормализации сердечной деятельности и подготовки к оперативному лечению.

Результаты лабораторных исследований: ТТГ - 0,01 мЕд/л, св.Т4 - 18 пмоль/л, св.Т3 - 11 пмоль/л, АТ-рТТГ - 2,5 МЕ/л, АТ-ТПО -37 МЕ/мл, АТ-ТГ - 70 МЕ/мл.

УЗИ шеи: картина резецированной щитовидной железы с обеих сторон трахеи в области возвратного нерва. Также в VI зоне слева обнаружен увеличенный лимфоузел диаметром до 1,0 см. Рекомендовано выполнить ТАБ лифоузла.

По данным ТАБ: цитологическая картина Mts папиллярного рака ЩЖ на фоне хронического лимфоцитарного тиреоидита.

Выполнена операция в объеме: экстрафасциальная тиреоидэктомия, центральная лимфаденэктомия слева. Операцию выполняли с помощью интраоперационного нейромониторинга, так как зона в области входа гортанного нерва была рубцово изменена. Полностью были выделены нервы, а также удалена клетчатка VI зоны.

Гистологическое исследование: удаленная культя левой доли: диффузный токсический зоб с очагами фолликулярно-папиллярного рака. Культя правой доли: ДТЗ на фоне АИТ. В клетчатке и лимфоузлах VI зоны слева: метастазы папиллярного рака.

Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана с дальнейшими рекомендациями, назначена супрессивная и заместительная терапия.

При контрольных осмотрах через 3, 6, 12 месяца признаков рецидива не выявлено.

Таким образом, резекция ЩЖ при ДТЗ способствует рецидиву заболевания, при наличии очагов рака возможно метастазирование в лимфатические коллекторы.

В данном примере снижение уровней АТ к рТГ и АТ-ТПО может быть оценено как предиктор рецидива РЩЖ.

Клинический пример 6.

Пациентка Х., 28 лет.

Поступила в отделение с выраженной клиникой тиреотоксикоза, выраженной офтальмопатией, неоднократными рецидивами заболевания, а также с большим (до 200 мл) увеличением ЩЖ.

Результаты лабораторных исследований: уровни ТТГ - 0,001 мЕд/л, св.Т4 - 25 пмоль/л, св.Т3 - 5 пмоль/л, АТ-рТТГ - 3,2 МЕ/л, АТ-ТПО - 25 МЕ/мл, АТ-ТГ - 55 МЕ/мл.

Предоперационное УЗИ: УЗ-признаки диффузного токсического зоба в сочетании с хроническим аутоиммунным тиреоидитом. На этом фоне множественные/единичные мелкие подозрительные очаги в щитовидной железе, более вероятно - микроочаги папиллярного рака. УЗ-признаки метастатически изменённых лимфатических узлов шеи VI зоны слева.

Считает себя больной в течение 5 лет, когда впервые начала получать тиреостатики, адреноблокаторы. Через год после стабилизации процесса пациентке была предложена операция или терапия радиойодом, от которой она отказалась.

В течение последних лет неоднократно возникали рецидивы, ЩЖ увеличивалась в размерах, прогрессировала офтальмопатия. Периодически отмечались нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы.

Выполнена плановая операция: тиреоидэктомия, центральная лимфаденэктомия слева, с визуализацией и мониторингом гортанных нервов.

Гистологическое исследование: ПРЩЖ на фоне морфологической картины ДТЗ и хронического аутоиммунного тиреоидита с метастатическим поражением лимфоузлов паратрахеальной клетчатке слева.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение эндокринолога и онколога. При контрольных осмотрах через 6 и 12 месяцев данных за рецидив заболевания не получено.

В данном примере в процессе обследований пациентки кроме выполнения УЗИ-исследования ЩЖ не была осуществлена визуализация лимфоузлов шеи, при этом пациентка отказывалась от оперативного вмешательства.

4.5 Использование нейромониторинга возвратных гортанных нервов при операциях по поводу рака щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом

Следующий этап работы был посвящен разработке критериев безопасности при оперативном лечении РЩЖ в сочетании с АИТ с применением нейромониторинга функции нервов гортани и выявлению потенциальных рисков осложнений после хирургического вмешательства на аутоиммунно измененном органе.

В рамках нашего исследования были выполнены оперативные вмешательства 85 пациентам из вышеуказанной когорты (101 пациент с РЩЖ при наличии признаков АИТ). Все пациенты были разделены на 2 группы:

группа 1 (сравнения) - 42 пациента, которым производилось стандартное оперативное вмешательство без применения ИОНМ;

группа 2 (основная) - 43 пациента, оперированных с использованием методики ИОНМ. Диагнозы прооперированных пациентов представлены в Таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Характеристики опухоли у пациентов, которым выполнялись хирургические вмешательства по поводу узловых образований ЩЖ с применением ИОНМ и без применения ИОНМ, абс. (%)

Характеристики опухоли	Группа 1 (сравнения) Без ИОНМ (n = 42)	Группа 2 (основная) ИОНМ (n = 43)	Всего (n = 85)
Папиллярный рак	11 (26,2)	14 (32,6)	25 (29,4)
Фолликулярный рак	20 (47,6)	16 (37,2)	36 (42,4)
Фолликулярный вариант папиллярного рака	11 (26,2)	13 (30,2)	24 (28,2)

Всем больным выполняли 2 типа операций: тиреоидэктомия и

тиреоидэктомия с ЦЛЭ, распределение пациентов по вариантам вмешательства представлено в Таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Распределение пациентов по вариантам хирургических вмешательств на щитовидной железе, абс. (%)

Вариант вмешательства	Группа 1 (сравнения) Без ИОНМ (n = 42)	Группа 2 (основная) ИОНМ (n = 43)
Тиреоидэктомия	13 (31,0%)	14 (32,6%)
Тиреоидэктомия с ЦЛЭ	29 (69,0%)	29 (67,4%)

Интраоперационный мониторинг возвратных нервов проводили при выполнении оперативного вмешательства всем пациентами основной группы. Для этого был использован хирургический нейромонитор («ИНОМЕД», Германия) (Рисунок 4.17).



Рисунок 4.17 – Нейромонитор INOMED 2

Осуществлялось наложение электродов на эндотрахеальную трубку (Рисунок 4.18). При этом использовалась трубка среднего размера – около 7 и 8 мм в зависимости от конституции и телосложения пациента. Биполярный игольчатый и вильчатый зонды использовались для стимулирования нервов гортани.

Для анестезиологического пособии применялись деполяризующие

миорелаксанты ультракороткого временного интервала. Из классического доступа по Кохеру и без пересечения мышц обнажали ЩЖ, и мобилизовали сосудисто-нервный пучок.

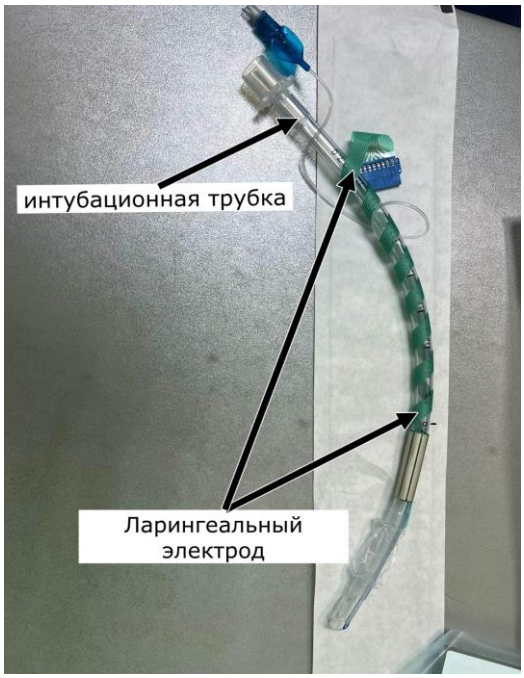


Рисунок 4.18 – Интубационная трубка с электродом

С помощью диссектора выделяли n. vagus и фиксировали на нем дельта-электрод (Рисунок 4.19), стимулировали n. vagus (Рисунок 4.20).

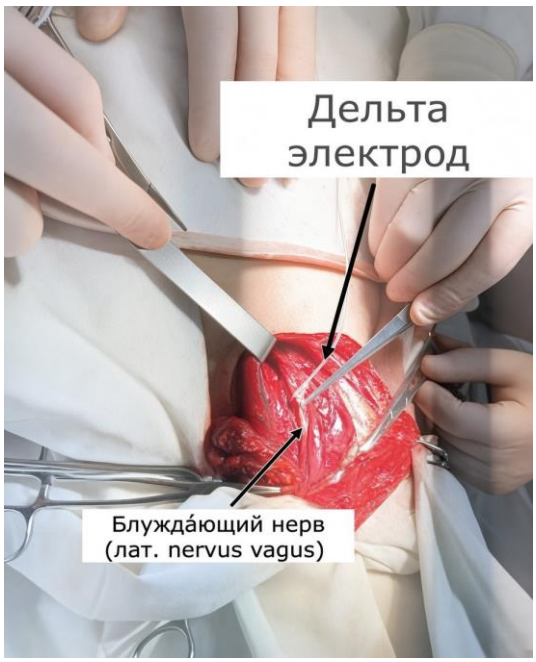


Рисунок 4.19 – Фиксация дельта-электрода



Рисунок 4.20 – Стимуляция ВГН

При выполнении операции фиксировали данные с максимальным отклонением данных (с оценкой в мВ), а также определяли период реполяризации электромиографического сигнала с n.vagus в мс.

При мониторинговом расчёте колебаний учитывалась разница от высшей точки вершины положительной первичной аберрации волны до нижнего уровня при обратной стадии полярности. Во время деполяризации определяется интервал времени импульсного ответа с периода возбуждения нерва до регистрации сигнала.

При получении ЭМС показатели определяли в соответствии с условным делением тела на две стороны. Оценка частоты колебаний показала отсутствие статистически значимых межгрупповых различий, значения показателя слева и справа составили соответственно 1,69±1,27 и 1,65±1,01 ($p = 0,254$). Показатели слева превышали значения показателей с правой стороны, что связано со значительной длиной ВГН с левой стороны. Были выявлены меняющиеся факторы ЭМС до проведения операции и после. В соответствии с установленным протоколом нейромониторинга регистрировали показатели амплитуды и латентности.

Как видно из Рисунка 4.21, было отмечено снижение уровня амплитуды сигнала с нерва в положении V2 при сравнении значения с соответствующей

величиной V1 (p = 0,0554).

По показателю R2 не было выявлено статистически значимых отличий по сравнению с величиной параметра R1 (p = 0,993).

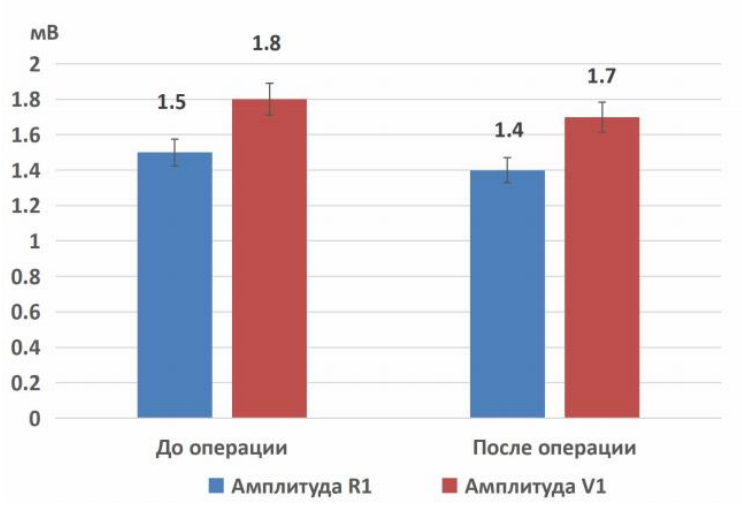


Рисунок 4.21 – Динамика показателя амплитуды сигнала при выполнении операции на щитовидной железе

С учетом латентности показателей V2 и V1 было выявлено статистически значимое увеличение их значений к концу вмешательства (p = 0,029) относительно исходных значений (Рисунок 4.22). В то же время сравнение показателей не показало достоверных различий величин параметров V2 и V1 (p = 0,853).

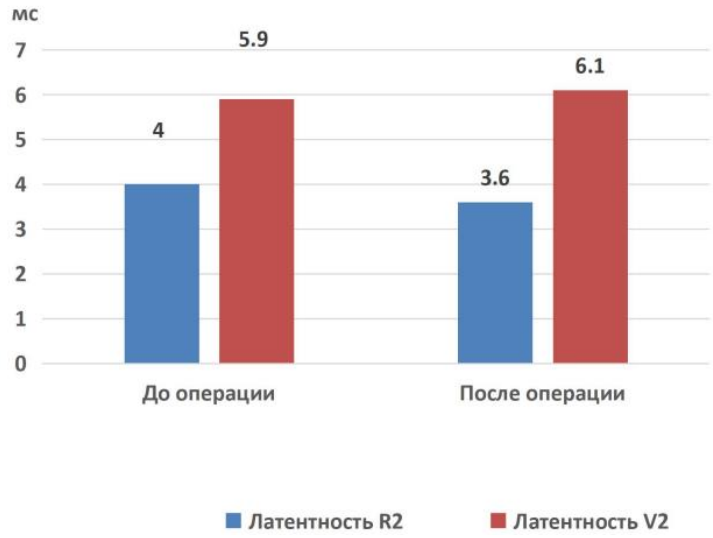


Рисунок 4.22 – Динамика показателя латентности при выполнении операции на щитовидной железе

Полученные данные свидетельствовали об изменении проводимости нервов гортани после проведения хирургического вмешательства. Потеря ЭМС при проведении нейромониторинга (loss of signal - LOS) определяется отсутствием признаков электромагнитной стимуляции n. laryngeus recurrens. Также это может наблюдаться в случаях, когда амплитуда сигнала не достигает 100 мкВ при нормальной проводимости по нервам.

Следует отметить, что повышенный риск потери сигнала при АИТ обусловлен следующими факторами:

- фиброз тканей затрудняет визуализацию ВГН;
- увеличенная васкуляризация способствует кровоточивости;
- «маскировка анатомии» за счет воспалительной инфильтрации;
- наличие плотной капсулы железы;
- тракционное повреждение при мобилизации.

В связи с этим крайне важно устранить все причины потери сигнала, которые не имеют связи с повреждением ВГН. Для этих целей осуществляли пальпаторную или визуальную оценку, что позволяло оценивать изменения гортани в зависимости от возбуждения n.vagus при ослаблении сигнала.

Также выделяли нарушения функционирования регистрирующей части системы. Часто регистрирующий блок ЭМС не функционирует должным образом. Причиной может быть нарушение правильного расположения интубационной трубки при интубации, поскольку в составе этого элемента имеется чувствительный электрод. При его правильном расположении на голосовых складках с другой стороны нерв характеризуется нормальным ЭМС-ответом. В таком случае существенно возрастает риск повредить его. Повреждения могут возникнуть со стороны потери сигнала. При установлении потери ЭМС подразумевается нарушение локализации возбуждения по нервам. Также существует риск развития пареза гортани после хирургического вмешательства. В рамках нашего исследования было выявлено 12 случаев «комбинированного события», образец протокола с зарегистрированным «комбинированным событием» представлен на Рисунке 4.23.

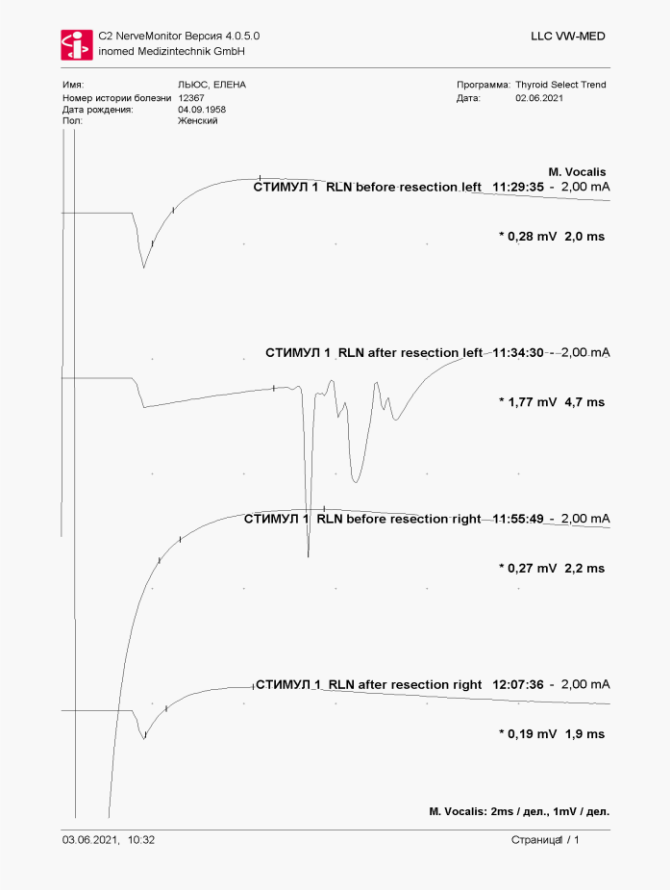


Рисунок 4.23 – Протокол ЭМГ с комбинированным событием

На основании полученных данных нами предложен алгоритм действий по предотвращению LOS при хирургическом лечении при раке ЩЖ в сочетании с АИТ, применение которого позволяет существенно снизить риск развития осложнений в послеоперационном периоде.

Превентивные меры

Минимизация тепловой травмы:

- лигирование сосудов вдали от нерва (≥2-3 мм). Электрокоагуляция только биполярная, минимальная мощность (15-20 Вт);

- ультразвуковой скальпель предпочтительнее (меньше латеральная термическая травма), избегать коагуляции вблизи нерва из-за усиленной

васкуляризации.

Минимизация тракции:

- частая смена положения ретракторов;

- не растягивать ткани чрезмерно (фиброз при АИТ делает ткани ригидными);

- использование мягких резиновых держалок вместо металлических крючков.

Оптимизация диссекции:

- латеральный доступ к ВГН предпочтительнее (меньше тракция);

- при выраженном фиброзе (АИТ) – капсулярная диссекция (снаружи внутрь);

- выделение ВГН до, а не после мобилизации доли.

Медикаментозная защита:

- дексаметазон 8 мг в/в за 30 мин до разреза (снижение периневрального отека);

- локальная инфильтрация зоны операции 0,25 % новокаином (вазодилатация, снижение спазма).

Интраоперационный мониторинг.

Стандартный прерывистый мониторинг:

- V1 → диссекция → R1 → завершение → R2 → V2

Непрерывный мониторинг (при доступности):

- постоянная стимуляция вагуса;

- немедленное предупреждение о снижении амплитуды >50%;

- позволяет остановиться до полной потери сигнала;

- особенно показан при АИТ (высокий риск травмы).

Необходимо учитывать следующие особенности визуализации ВГН при наличии АИТ:

- наличие фиброза может «маскировать» анатомические характеристики ВГН, нерв может быть «замурован» в фиброзной ткани;

- воспалительная инфильтрация осложняет визуализацию нерва;

Алгоритм идентификации ВГН по анатомические ориентирам:

- точка Бери (Berry's ligament) – место прикрепления к трахее;

- нижняя щитовидная артерия – нерв обычно позади/медиальнее;

- трахеопищеводная борозда – в ней обычно находится нерв;

- для подтверждения выявления ВГН осуществляется интраоперационная стимуляция (1 мА);

- при сложности анатомии рекомендуется использовать субкапсулярную технику (удаление железы изнутри капсулы с оставлением тонкого слоя на нерве).

Благодаря своевременной реакции и снижению тракции нерва удалось в 9 (20,9 %) случаях у пациентов основной группы восстановить ответную реакцию. Важно заметить, что при этом не наблюдалось нарушений функции мышц гортани после операции. Было выявлено 3 (7,0 %) случая, когда после проведения операции был выявлен парез мышц гортани с одной стороны. Это состояние продлилось в среднем 2 недели.

Также отмечались случаи регистрации «комбинированного события» при осуществлении мониторинга на постоянной основе. Установить изменение амплитуды и латентности удалось на 10 минуте хирургического вмешательства на щитовидной железе. Комбинированное изменение произошло в случае мобилизации нижнего полюса левой стороны. Следует отметить, что на тот момент оператором не был замечен ВГН. При возникновении нарушения на аппарате прозвучал предупреждающий звуковой сигнал. В этот момент были прекращены все манипуляции на ЩЖ и прекращена тракция. На восстановление сигнала потребовалось в среднем 5 секунд.

После проведения хирургического вмешательства было выполнено УЗИ голосовых связок, которое является альтернативой непрямой ларингоскопии при операциях на ЩЖ. Причиной снижения голоса при отсутствии повреждения ВГН послужил послеоперационный отек голосовых связок и снижение подвижности голосовых складок.

При повторном осмотре через 10 суток функция гортани была полностью восстановлена. Благодаря данному фактору и быстрой реакции оператора удалось предупредить прогрессирование пареза ВГН. Необходимо отметить, что по результатам УЗИ у обследованных пациентов был установлен односторонний парез гортанных мышц. У большинства пациентов он носил временный характер и у одного – постоянный. У всех больных удалось предотвратить развитие двустороннего пареза гортани. Мы считаем, что это обусловлено тем, что при повторных хирургических вмешательствах был проведен постоянный мониторинг

у пациентов, которые находились в группе риска.

Основным преимуществом применения нейромониторинга ВГН при выполнении хирургического вмешательства на ЩЖ на аутоиммунно измененном органе является возможность мониторинга функции ВГН во время мобилизации ЩЖ и выделения нерва. Наблюдение позволяет своевременно установить факт уменьшения амплитуды или увеличения латентности, что в свою очередь позволяет предупредить повреждение нерва.

Интраоперационное выполнение нейромониторинга ВГН с помощью прибора «Иномед С2» способствовало статистически значимому снижению длительности поиска этого нерва во время выполнения вмешательства. Как представлено на Рисунке 4.24, в контрольной группе время поиска в среднем составило 9,2 ± 0,8 мин, тогда как в основной группе – 3,1 ± 0,7 мин ($p < 0,001$).

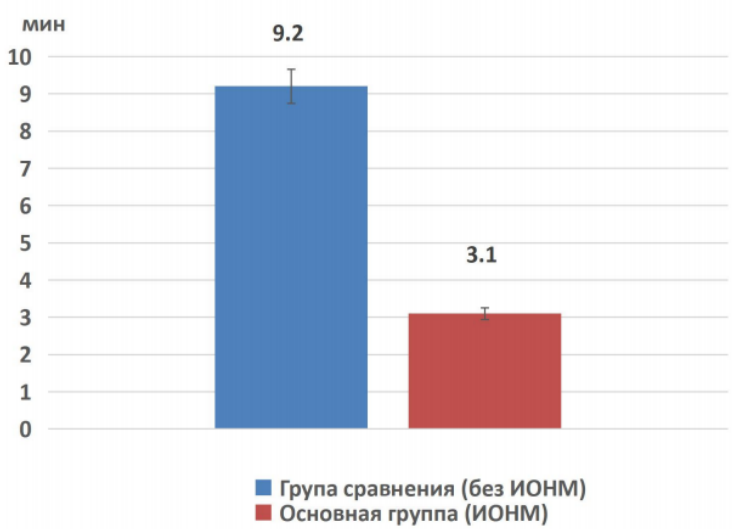


Рисунок 4.24 – Длительность поиска возвратного нерва во время выполнения вмешательства, мин

Для надежного предотвращения повреждения ВГН необходима его обязательная визуализация во время операции. ВГН имеет четкий минимальный порог границ стимуляции – 0,5 мА, при этом возраст пациента не имеет принципиального значения. Учитывая сложности оперативного вмешательства на

аутоиммунно измененном органе необходимо придерживаться следующего алгоритма действий с использованием ИОНМ при потере сигнала.

В случае подтверждения LOS типа 1 (сигнал не восстановился), когда планировалось выполнение тотальной тиреоидэктомии:

Вариант 1 (рекомендуемый):

Этапная тиреоидэктомия

- завершить операцию на стороне с LOS (гемитиреоидэктомия);

- не оперировать контралатеральную сторону, учитывая риск билатерального пареза (даже если противоположный нерв выглядит интактным, при субклинической травме декомпенсация происходит через в течение нескольких часов/дней);

- вторая сторона: через 6-12 месяцев (после восстановления функции первого нерва или адаптации к монопарезу);

- послеоперационная ларингоскопия через 24 часа.

Вариант 2 (при абсолютных онкологических показаниях): продолжить выполнение тотальной тиреоидэктомии, но только в следующих случаях:

- агрессивный рак (T3-T4, N1b, M1);

- невозможность выполнения второй операции (отказ пациента, тяжелая коморбидность);

- V2 на противоположной стороне >1000 мкВ (подтверждение интактности);

- обязательно следует предупредить пациента о риске двустороннего пареза (необходимость выполнения трахеостомии составляет 5-10 %);

- на второй стороне следует использовать максимально щадящую технику;

- интраоперационная прямая визуализация и стимуляция второго ВГН каждые 2-3 минуты.

Вариант 3 (компромиссный): субтотатальная тиреоидэктомия выполняется на второй стороне:

- удаление большей части второй доли, оставление 2-3 г ткани вдоль ВГН, со снижением риска билатерального пареза;

- возможность РЙТ остатков железа (при необходимости);

Если планировалось выполнение ГЭ следует завершить операцию и обязательно выполнить послеоперационную оценку голосовых связок.

Завершение операции на стороне LOS

Финальные манипуляции:

- тщательный гемостаз (избегать электрокоагуляции вблизи нерва);
- повторная попытка стимуляции V2/R2 перед ушиванием (документировать);
- установка дренажа (по показаниям, следует учитывать, что при АИТ часто наблюдается кровоточивость);
- послойное ушивание без натяжения.

В протоколе операции следует указать:

- время возникновения LOS;
- амплитуды V1, R1, R2, V2 (или их отсутствие);
- предпринятые меры (применение лекарственных средств, ожидание);
- причину LOS (если установлена);
- визуальную оценку целостности нерва;
- решение об объеме операции.

Резюме

Таким образом, сложность диагностики РЩЖ на фоне АИТ состоит в том, что он диагностируется по тем же критерием, что и «обычный рак», но АИТ главным образом повышает риск ложноположительной диагностики узлов при неопределенной цитологии. Нередко выявляются псевдоузлы и выраженная неоднородность, при которой важна верификация для дифференцирования узла либо участка морфологических признаков тиреоидита. При быстром увеличении железы/узла можно подозревать как наличие папиллярного рака, так и лимфомы ЩЖ. Выбор объема операции осуществлялся не только по онкологическим показаниям, но с учетом сопутствующего АИТ. Анализ клинической картины РЩЖ в сочетании с аутоиммунным компонентом показал, что основные жалобы у пациентов были на наличие дискомфорта в области шеи, чувство давления, охриплость, дисфагия. Не выявлено существенных различий по длительности

существования узлов в ЩЖ в зависимости как от наличия сопутствующего АИТ, так и от степени его выраженности.

Следует отметить, что РЩЖ на фоне АИТ по сравнению с опухолью без признаков аутоиммунного заболевания характеризуются отличиями патогенеза и клинических проявлений, что в свою очередь определяет особенности диагностики и лечения заболевания.

Так, АИТ достаточно часто является фоновым заболеванием у лиц, после оперативного вмешательства на ЩЖ по поводу узловой трансформации, причем в большинстве наших наблюдений имели место истинные узлы ЩЖ на фоне АИТ.

Независимо от результатов цитологического исследования при наличии клинических признаков злокачественной трансформации принимали решение о проведении хирургического лечения, производили гистологическое исследование для уточнения диагноза. У части пациентов с АИТ были выявлены клинические показания к оперативному вмешательству, которые определялись размерами узла, его локализацией за грудиной или наличием признаков компрессии органов шеи (магистральных сосудов, дыхательных путей).

При РЩЖ в сочетании с АИТ оперативное вмешательство обычно технически сложнее, чем при опухоли без признаков аутоиммунного поражения железы вследствие наличия воспалительных изменений в тканях.

Основные особенности выполнения вмешательства на аутоиммунно измененном органе:

- наличие плотной фиброзной ткани, которая хуже мобилизуется вследствие спаечного процесса вокруг железы, затрудняющего выделение капсулы;
- сложность идентификации ВГН;
- выше риск травмы паращитовидных желез или нарушений их кровоснабжения;
- лимфоузлы часто увеличены, что затрудняет дифференцировку метастазов от проявлений воспаления;
- при выраженном АИТ сложнее оценить истинные границы опухоли. В связи с этим необходимо выполнять аккуратную капсулярную диссекцию с

обязательным поиском и сохранением ВГН и ПЩЖ, для чего желательно использовать нейромониторинг;

- лимфодиссекцию следует выполнять строго на основании данных УЗИ цитологического исследования и моллекулярно-генетического исследования.

В целом результаты проведенного исследования свидетельствовали, что тщательная оценка всех узловых образований ЩЖ у пациентов с БГ имеет важное значение, поскольку у большинства прооперированных пациентов РЩЖ был обнаружен случайно, даже при отсутствии узлов. Установлена более высокая частота выявления ВДРЩЖ у пациентов с БГ после выполнения ТЭ, что определяет дальнейшую тактику ведения и наблюдения после оперативного вмешательства.

Проведение при операциях на ЩЖ ИОНМ позволяет во всех случаях провести быструю и четкую идентификацию ВГН и избежать тем самым его травматическое повреждение. Таким образом, нейромониторинг ВГН позволил во всех случаях дифференцировать этот нерв интраоперационно, что достоверно уменьшило время поиска и вероятность его повреждения, позволило оценить функциональную активность ВГН во время манипуляций на аутоиммунно изменённом органе и изменить ход операции при комбинированном событии, что в свою очередь позволило предотвратить развитие пареза гортани. Применение ИОНМ должно быть обязательным (при доступности).

ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

На данном этапе работы была проведена оценка клинико-патологических характеристик пациентов с РЩЖ на фоне ТХ и без ТХ с определением факторов риска метастазирования в ЦЛУ при ПКЩЖ.

5.1 Клиническая характеристика пациентов с раком щитовидной железы и тиреоидитом Хашимото

Выполнен анализ данных 224 пациентов Межтерриториального центра эндокринной хирургии г. Краснодара, которым проводилось лечение по поводу РЩЖ в период с 2012 по 2024 гг. Из 224 пациентов с РЩЖ у 101 был диагностирован ТХ (45,1 %) и у 123 пациентов ТХ отсутствовал (54,9 %).

Клиническая оценка всех пациентов в предоперационном периоде включала определений уровней гормонов ЩЖ, сывороточного тиреоглобулина и АТ-ТПО, УЗИ ЩЖ, ТАБ под УЗИ-контролем, КТ шеи.

Тиреоидэктомии выполнялись пациентам с высоким риском подозрения на злокачественность на основании результатов ТАБ ЩЖ и УЗИ. ТЭ с двусторонней ЦЛЭ была выбрана в качестве вмешательства на основании следующих факторов: наличие подозрения на РЩЖ размером более 1 см с контралатеральными узлами ЩЖ или без них, подозрение на рак при наличии узлов ЩЖ размером менее 1 см с узлами в контрлатеральной доле размером более 0,5 см и мультифокальным опухолевым РЩЖ или двусторонним РЩЖ и BRAF- мутации.

Боковые лимфодиссекции были выполнены 16 пациентам после УЗИ, КТ шеи и ТАБ латеральных лимфатических узлов из-за потенциального метастазирования.

В Таблице 5.1 представлены характеристики всей выборки пациентов с РЩЖ, данные которых были проанализированы на данном этапе исследования.

Количественная оценка характеристик была использована для изучения возможностей прогнозирования метастазирования мультифокальной папиллярной

карциномы ЩЖ в ЦЛУ с использованием многомерной модели.

Таблица 5.1 – Пациенты, включенные в ретроспективное исследование по выявлению факторов риска метастазирования РЩЖ

Показатели	Пациенты с РЩЖ (n = 224)
Возраст пациентов, Me (Q_1;Q_3)	43,9 (15-79)
≥45, абс. (%)	106 (47,3)
<45, абс. (%)	118 (52,7)
Пол, М/Ж, абс. (%)	56/168 (25,0/ 75,0)
Мультифокальная опухоль, абс. (%)	68 (30,4)
РЩЖ на фоне ТХ, абс. (%)	101 (45,1) *
Инвазия в капсулу, абс. (%)	77 (34,4)
Размер опухоли, см, Me (Q_1;Q_3)	1,07 (0,05-5,50)
Метастазы в ЦЛУ, абс. (%)	107 (47,8)
Количество удаленных ЦЛУ, Me (Q_1;Q_3)	5,43 (0-25)
Количество пораженных ЛУ при ЦЛЭ, Me (Q_1;Q_3)	1,53 (0-16)
Метастазы в боковую поверхность шеи, абс. (%)	16 (7,1)
Количество удаленных боковых лимфоузлов, Me (Q_1;Q_3)	16,6 (1-58)
Количество метастатических лимфоузлов, Me (Q_1;Q_3)	4,7 (1-15)

Примечание*: анализ факторов метастазирования выполнен на подвыборке пациентов с полными данными об уровне антител к тиреопероксидазе; Доля пациентов с тиреоидитом Хашимото в этой подвыборке составила 45,1 % (101 из 224).

Для выявления независимых прогностических предикторов выявления метастазов в ЦЛУ использовали метод бинарной логистической регрессии. Были определены четыре переменные, то есть АТ-ТПО, возраст, размер опухоли на момент постановки диагноза и мультифокальность опухоли.

Количественная оценка характеристик была определена на основе данных из классификационной таблицы с использованием вероятности прогнозирования в диапазоне от 0 до 1. Прогностическая ценность созданной модели оценивалась путем расчета площади под кривой.

Mts в ЦЛУ были гистологически подтверждены у 107 пациентов (47,8 %), а Mts в ЛЛУ были у 16 пациентов (7,1 %). По сравнению с пациентами с РЩЖ без АИТ у пациентов с опухолью на фоне АИТ была отмечена тенденция к

мультифокальному росту опухоли (46,6 % против 21,6 %, p < 0,001) и инвазией в капсулу узла (43,3 % против 29,2 %, p < 0,001). Однако при этом не было выявлено статистически значимых различий по возрасту (< 45 против ≥ 45 лет, p = 0,333), в зависимости от размеров опухоли (≤ 1 против > 1 см, p = 0,238) или уровня ТТГ в сыворотке крови (p = 0,068).

5.2 Сравнительное изучение клинико-патологических и лабораторных характеристик пациентов с РЩЖ при наличии и отсутствии аутоиммунного тиреоидита

Результаты сравнения характеристик пациентов с РЩЖ в зависимости от наличия признаков тиреоидита Хашимото представлены на Рисунках 5.1-5.7. Оценка количества метастазов в ЦЛУ и латеральные лимфоузлы шеи (ЛЛУ) показала, что метастазы (в ЦЛУ и ЛЛУ) были выявлены у 37,6 % (38 из 101) пациентов с РЩЖ при наличии признаков ТХ, в то время как в группе пациентов без ТХ значение этого показателя было статистически значимо выше (p = 0,038) - метастазы были выявлены у 54,5 % (67 из 123) больных (Рисунок 5.1).

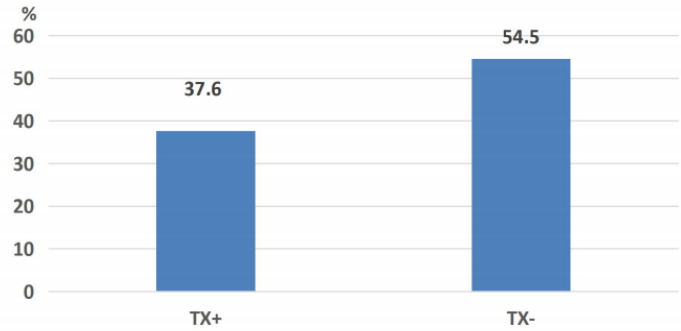


Рисунок 5.1 – Распределение по наличию метастазов пациентов с узловыми образованиями ЩЖ с наличием и отсутствием признаков тиреоидита Хашимото

Сравнение показало, что в группе пациентов с ТХ было 46 (45,5 %) пациентов в возрасте старше 45 лет, тогда как в группе больных без ТХ доля пациентов этой возрастной группы была несколько выше — 60 (48,8 %), однако выявленные

различия не достигали статистической значимости (p = 0,333). (Рисунок 5.2). Соответственно доля пациентов в более молодом возрасте была меньше среди пациентов с ТХ, чем в группе больных без ТХ.

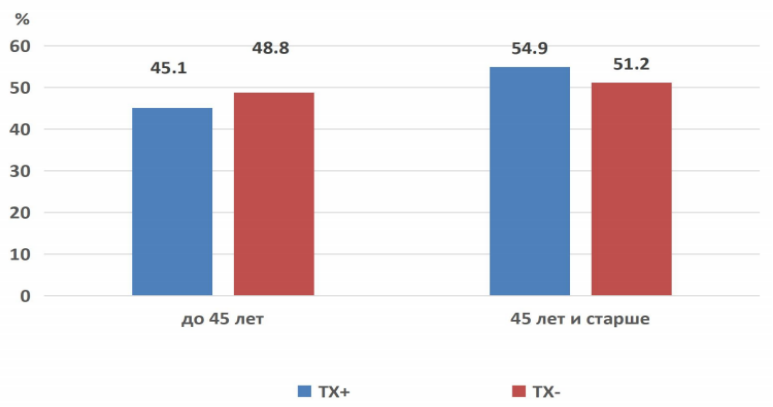


Рисунок 5.2 – Распределение по возрасту пациентов с узловыми образованиями ЩЖ с наличием и отсутствием признаков тиреоидита Хашимото

Оценка размеров опухоли показала, что в группе пациентов с ТХ доля пациентов с опухолью менее 1 см составила 61,4 % (62 пациента), тогда как в группе пациентов без ТХ значение этого показателя было несколько выше - 65,8 % (81 человек), однако выявленные различия не достигали статистической значимости (p = 0,238) (Рисунок 5.3). При этом в группе пациентов с ТХ доля пациентов с опухолью более 1 см составила 38,6 % (39 пациентов), тогда как в группе пациентов без ТХ таких случаев было меньше - 34,9 % (43 человека).

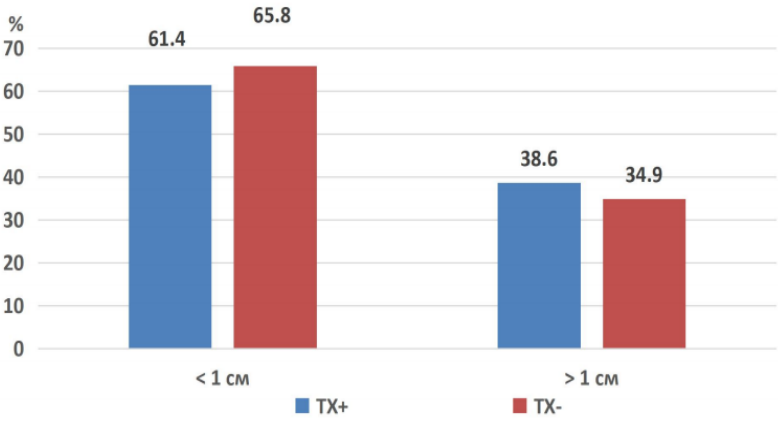


Рисунок 5.3 – Распределение по размерам опухоли пациентов с узловыми образованиями ЩЖ с наличием и отсутствием признаков тиреоидита Хашимото

Сравнение концентраций ТТГ в плазме крови пациентов показало, что у больных с ТХ значение этого показателя составило 2.95 ± 1.54 мМЕ/л, в то время как у пациентов без ТХ уровень этого гормона был ниже - 2.20 ± 1.35 мМЕ/л (Рисунок 5.4). Однако выявленные различия не достигали статистической значимости (p = 0,068).

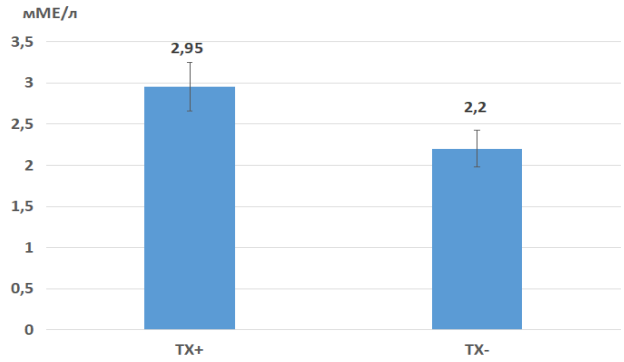


Рисунок 5.4 – Уровни ТТГ у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ с наличием и отсутствием признаков тиреоидита Хашимото

Доля пациентов с мультифокальной опухолью в группе пациентов с ТХ более чем в 2 раза превышала соответствующее значение в группе без ТХ, значения показателя составили соответственно 46,5 % (47 пациентов) и 21,1 % (26 человек) (p < 0,001) (Рисунок 5.5).

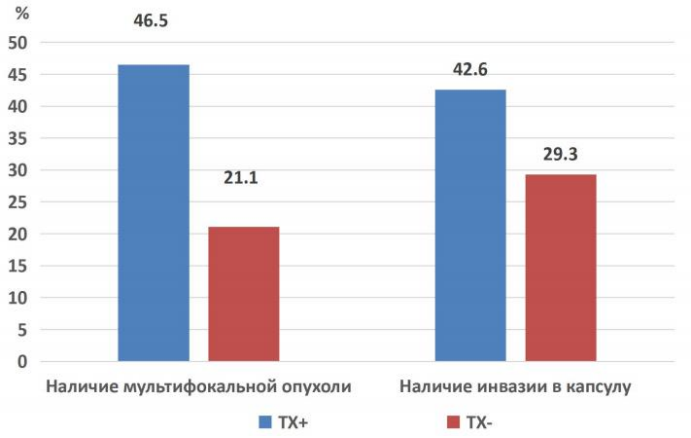


Рисунок 5.5 – Распределение пациентов с узловыми образованиями ЩЖ по наличию мульти- и однофокальности, а также инвазии в капсулу с наличием и отсутствием признаков тиреоидита Хашимото

Частота инвазии опухоли в капсулу железы составила 42,6 % (43 случая) среди пациентов с ТХ, в то время как среди больных без ТХ - достоверно меньше - 29,3 % (36 пациентов) ($p < 0,001$).

Оценка количества удаленных ЛУ показала, что в группе пациентов с ТХ значение этого показателя составило 5,81 ± 1,16, в группе без ТХ - 5,22 ± 0,47, при этом статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,189$) (Рисунок 5.6). Количество удаленных ЛЛУ составило 8,0 ± 2,5 в группе пациентов с ТХ и 4,14 ± 0,76 в группе без ТХ, выявленные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,059$).

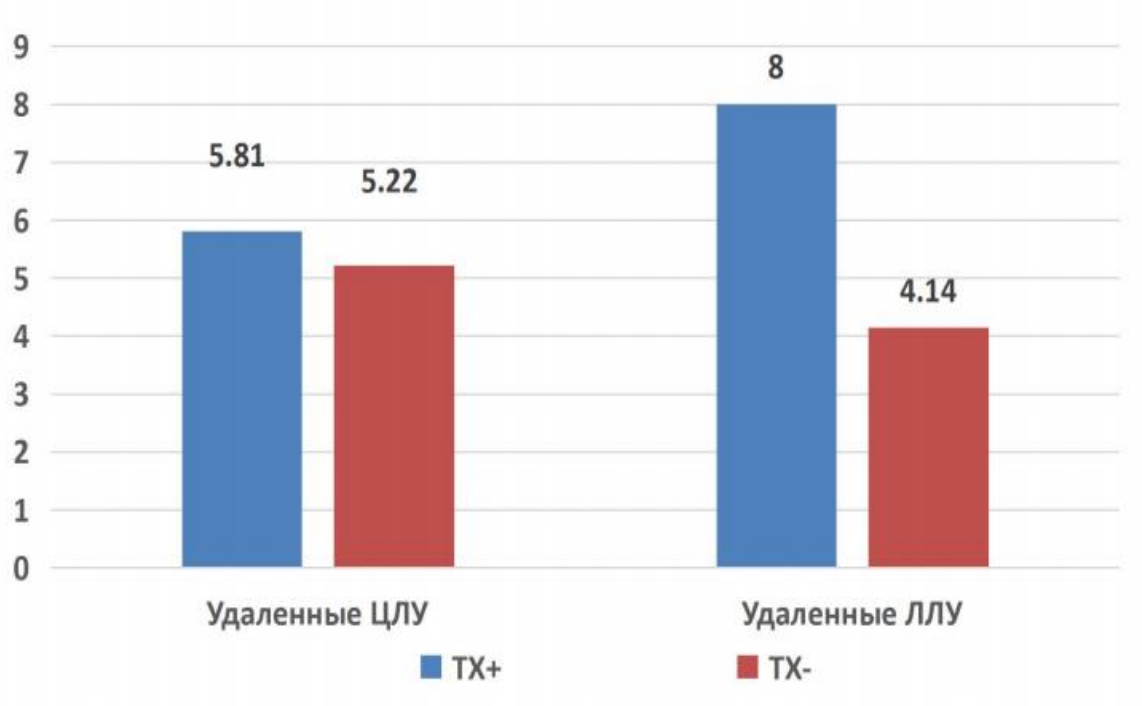


Рисунок 5.6 – Количество удаленных ЦЛУ и ЛЛУ у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ с наличием и отсутствием признаков тиреоидита Хашимото

Сравнение количества удаленных метастатических ЦЛУ показало, что в группе пациентов с ТХ значение этого показателя составило 1,87 ± 0,16, в группе без ТХ - было статистически значимо ниже - 1,35 ± 0,27 ($p < 0,001$) (Рисунок 5.7). Количество удаленных ЛЛУ было значительно выше, как в группе пациентов с ТХ, так и среди больных без ТХ, составив соответственно 19,3 ± 2,8 и 13,8 ± 1,6, при этом межгрупповых различий выявлено не было ($p = 0,455$).

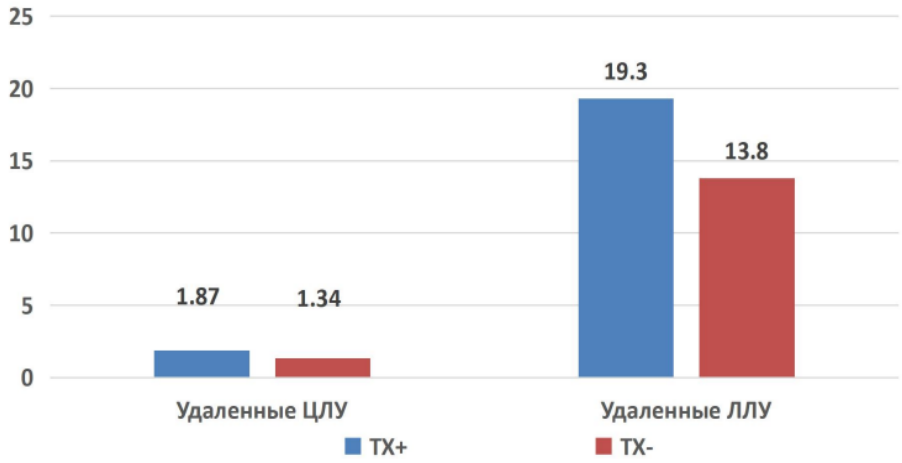


Рисунок 5.7 – Количество удаленных метастатических ЦЛУ и ЛЛУ у пациентов с узловыми образованиями с наличием и отсутствием признаков тиреоидита Хашимото

5.3 Сравнительная оценка клинико-патологических и лабораторных характеристик пациентов с РЩЖ при наличии одно- и мультифокальной опухоли

Оценка частоты выявления ЦЛУ показала, что у пациентов с мультифокальной опухолью частота их выявления составила 24 (35,3 %) случая, при однофокальной опухоли – 60 (38,5 %) случаев, при этом статистически значимых различий выявлено не было (p = 0,624) (Рисунок 5.8).

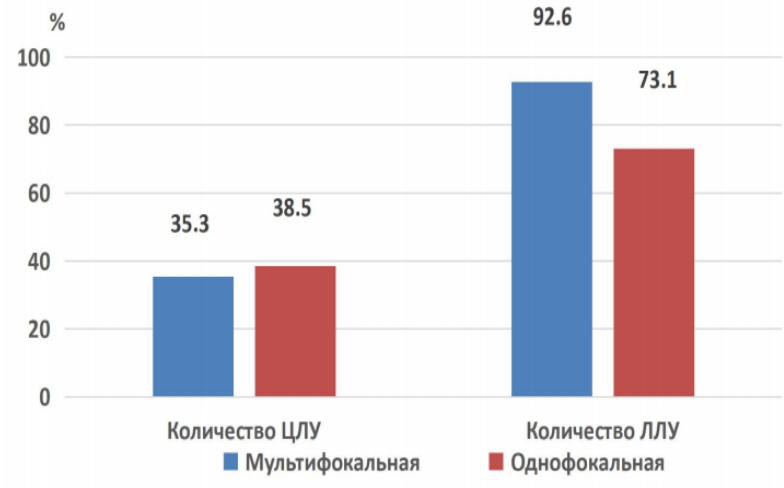


Рисунок 5.8 – Количество ЦЛУ и ЛЛУ у пациентов с РЩЖ в зависимости от наличия мульти- или однофокальной опухоли

Частота выявления ЛЛУ составила в группе пациентов с мультифокальной опухолью – 63 (92,6 %), у пациентов с однофокальной опухолью значение данного показателя было статистически значимо ниже – 114 (73,1 %) случаев (p = 0,017).

Количество удаленных ЦЛУ составило в группе пациентов с мультифокальной опухолью – 5,85 ± 1,51, у пациентов с однофокальной опухолью – 5,78 ± 1,20, статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было (p = 0,653) (Рисунок 5.9). Количество удаленных ЛЛУ составило в группе пациентов с мультифокальной опухолью – 22,1 ± 3,4, у пациентов с однофокальной опухолью – 17,1 ± 2,2, достоверных различий отмечено не было (p = 0371).

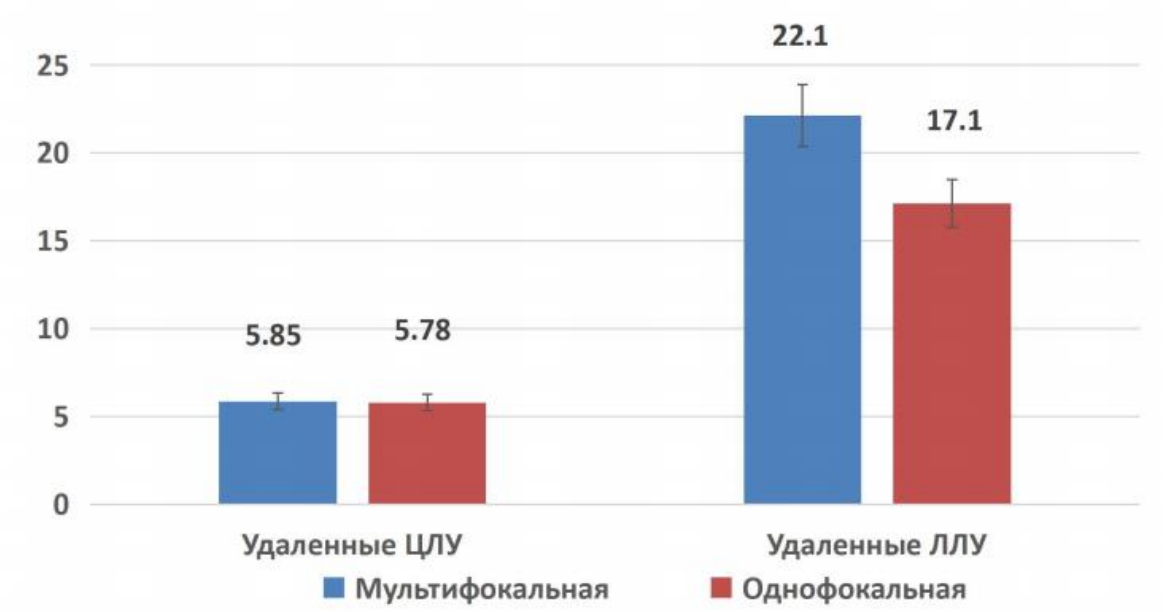


Рисунок 5.9 – Количество удаленных ЦЛУ и ЛЛУ у пациентов с РЩЖ в зависимости от наличия мульти- или однофокальной опухоли

Сравнение количества удаленных метастатических лимфатических узлов папиллярного рака щитовидной железы с тиреоидитом Хашимото в зависимости от мульти- или однофокальной опухоли показало, что количество ЦЛУ составило в группе пациентов с мультифокальной опухолью – 1,53 ± 0,35, в группе пациентов было достоверно больше – 2,17 ± 0,32 (p = 0,003) (Рисунок 5.10). Количество удаленных метастатистических ЛЛУ составило в группе пациентов с мультифокальной опухолью – 8,14 ± 1,37, у пациентов с однофокальной опухолью – 5,20 ± 0,45 и было статистически значимо ниже (p = 0,023).

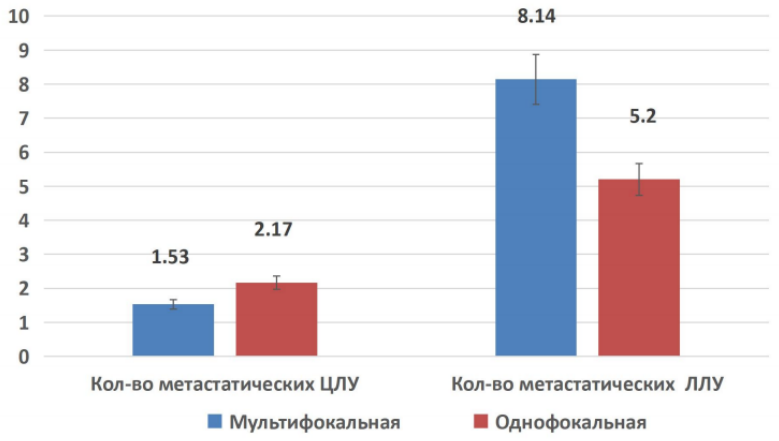


Рисунок 5.10 – Количество удаленных метастатических ЦЛУ и ЛЛУ у пациентов с РЩЖ в зависимости от наличия мульти- или однофокальной опухоли

5.4 Сравнительная оценка клинико-патологических характеристик пациентов с метастазами в лимфатические узлы рака щитовидной железы в зависимости наличия тиреоидита Хашимото

Оценка частоты выявления ЦЛУ у пациентов с мультифокальной опухолью в зависимости от наличия тиреоидита показала, что значение этого показателя составило 35,6 % (36 случаев) при наличии ТХ, в группе без ТХ – 72,4 % (89 случаев), последнее значение было статистически значимо выше, чем в группе больных с ТХ (p = 0,014) (Рисунок 5.11).

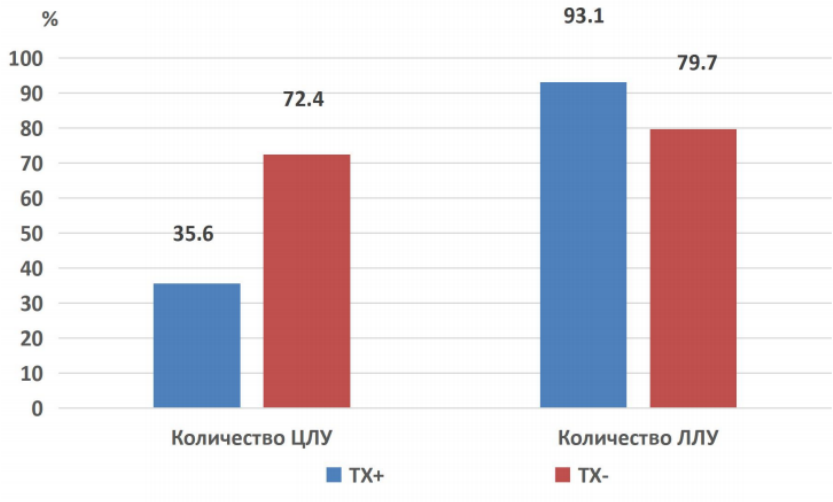


Рисунок 5.11 – Количество ЦЛУ и ЛЛУ у пациентов с РЩЖ при наличии мультифокальной опухоли

Частота выявления ЛЛУ составила в группе пациентов с ТХ – 93,1 % (94 случая), у пациентов с без тиреоидита – 79,7 % (98 случаев), при этом статистически значимых различий отмечено не было (p = 0,350).

Количество удаленных ЦЛУ составило в группе пациентов с ТХ – 5,85 ± 1,32, у пациентов без ТХ статистически значимо не отличалось и составило 6,59 ± 2,53 (p = 0,809) (Рисунок 5.12). Количество удаленных ЛЛУ составило в группе пациентов с тиреоидитом – 22,1 ± 3,4, у пациентов без ТХ величина данного показателя была достоверно ниже – 12,5 ± 2,2 (p = 0,007).

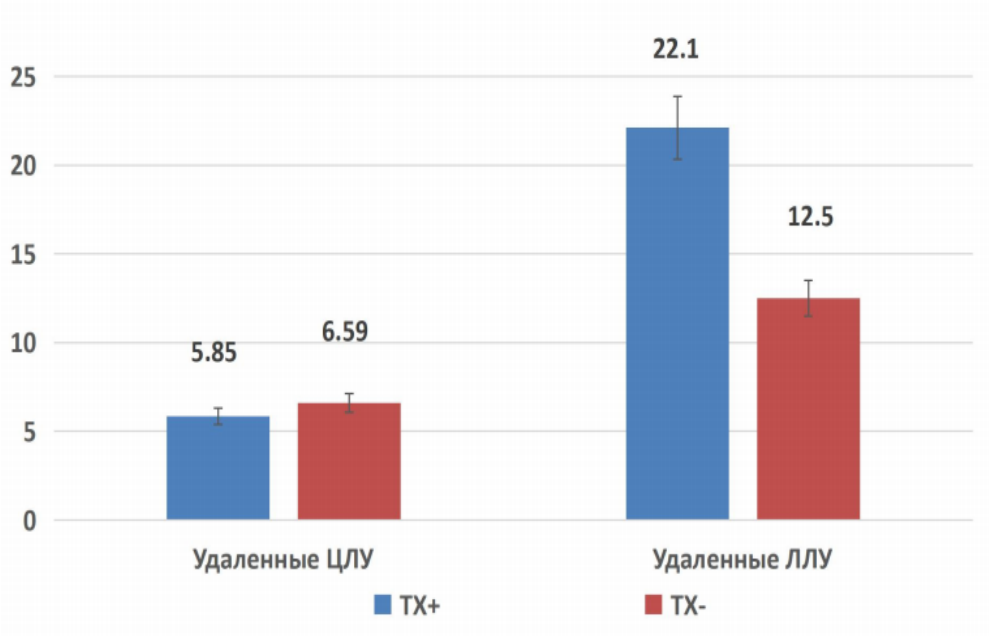


Рисунок 5.12 – Количество удаленных ЦЛУ и ЛЛУ у пациентов с РЩЖ при наличии мультифокальной опухоли

Сравнение количества удаленных метастатических лимфатических узлов папиллярного рака щитовидной железы у пациентов с мультифокальной папиллярной карциномой щитовидной железы в зависимости от наличия ТХ показало, что в группе пациентов с мультифокальной опухолью значение данного показателя было на уровне - 1,53 ± 0,43, в группе пациентов без ТХ было статистически значимо выше 2,01 ± 0,26 (p = 0,014) (Рисунок 5.13). Количество удаленных метастатистических ЛЛУ составило в группе пациентов с ТХ - 8,14 ± 1,37, у пациентов без ТХ - 4,31 ± 0,52 и было статистически значимо ниже (p = 0,013).

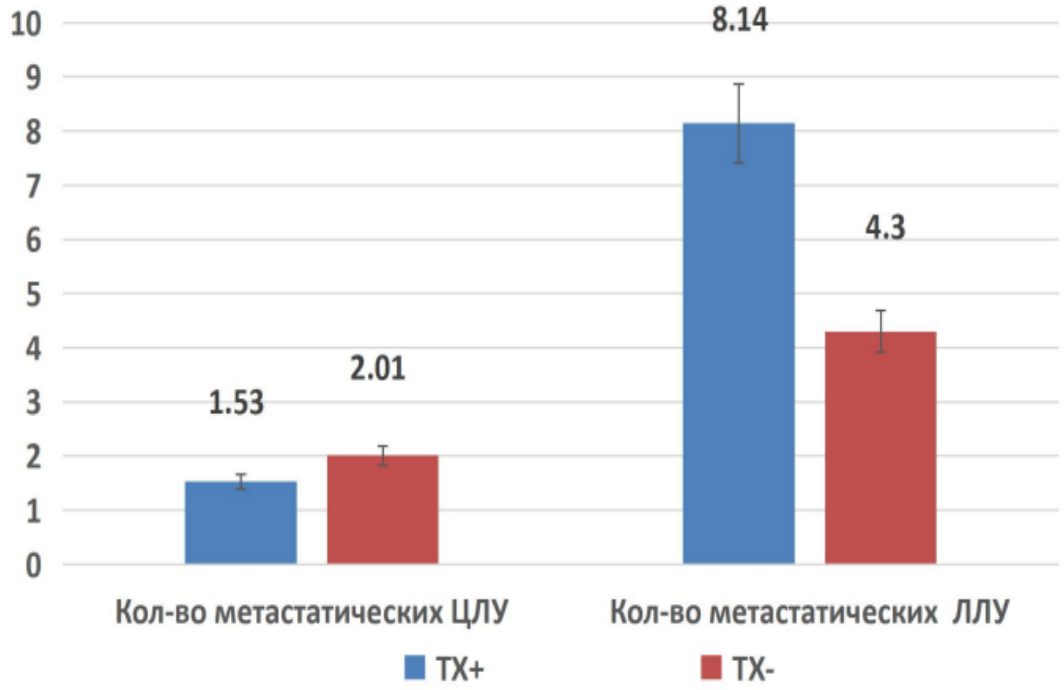


Рисунок 5.13 – Количество удаленных метастатических ЦЛУ и ЛЛУ у пациентов с РЩЖ при наличии мультифокальной опухоли

5.5 Поиск значимых факторов прогноза метастазирования в центральные и латеральные лимфатические узлы у пациентов с карциномой щитовидной железы с тиреоидитом Хашимото (результаты многофакторного регрессионного анализа)

Был проведен предоперационный многофакторный логистический регрессионный анализ, в рамках которого сравнивали пол, возраст, размеры опухоли, наличие мультифокальности, инвазии опухоли в капсулу, а также наличие признаков ТХ, для оценки связи этих факторов с метастатическим поражением ЛУ при ПКЩЖ (Таблица 5.2).

Значения ВПК и p, которые были рассчитаны для пациентов с ПКЩЖ и ПКЩЖ на фоне ТХ в зависимости от частоты выявления мультифокальной опухоли, и составили соответственно 54,5 % ($p < 0,05$) и 84,3 % ($p < 0,0001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение уровня АТ-ТПО можно рассматривать в качестве значимого прогностического фактора возникновения мультифокальной опухоли у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ.

Таблица 5.2 – Сравнение характеристик метастазов в шейные лимфатические узлы мультифокальной папиллярной карциномы щитовидной железы в зависимости от наличия тиреоидита Хашимото

Метастазы МПКЩЖ	ТХ (n = 101)	Без ТХ (n = 123)	$t_{Ст}$	p
Количество удаленных ЦЛУ, M±m	5,85±5,14	6,59±5,53	-1,067	0,809
Количество метастатических удаленных ЦЛУ, M±m	1,53±2,85	2,01±2,06	-1,429	**0,014***
Количество ЦЛУ, абс. (%)	46 (35,7)	76 (72,4)	31,28	**<0,001***
Количество удаленных ЛЛУ, M±m	22,1±13,7	12,5±9,28	1,915	0,422
Количество метастатических ЛЛУ, M±m	8,14±6,47	4,3±7,45	1,347	0,655
Количество ЛЛУ, абс. (%)	13/14 (92,9)	8/10 (80,0)	0,872	0,350

В многофакторный логистический регрессионный анализ, направленный на поиск значимых факторов прогноза метастазирования РЩЖ у рассматриваемого контингента больных, были включены следующие: концентрация АТ-ТПО, возраст, размер опухоли и наличие мультифокальной опухоли.

Установлено, что для наличия метастазов в ЦЛУ значимыми факторами прогноза являются: возраст пациента старше 45 лет (ОШ = 2,050; 95% ДИ: 1,504-2,793; p < 0,001); размер опухоли более 1 см (ОШ = 2,708; 95% ДИ: 1,831-4,006; p < 0,001) и сниженный (относительно референтных значений) уровень АТ-ТПО в плазме крови (ОШ = 2,672; 95% ДИ: 1,192-3,956; p < 0,001) (Таблица 5.3). При этом наличие признаков ТХ не является значимым фактором метастазирования в ЦЛУ у пациентов с РЩЖ (ОШ = 0,679; 95% ДИ: 0,148-3,124; p = 0,619).

Таблица 5.3 – Результаты поиска значимых факторов прогноза метастазирования в центральные лимфатические узлы у пациентов с РЩЖ

Характеристики пациентов	ОШ	95% ДИ	p
Пол м/ж	1,413	0,987-2,022	0,059
Возраст (≥45/<45)	2,050	1,504-2,793	**<0,001**
Размер опухоли (>1см/≤1см)	2,708	1,831-4,006	**<0,001**

Продолжение таблицы 5.3

Размер опухоли (>1см/≤1см)	2,708	1,831-4,006	**<0,001**
Наличие инвазии в капсулу	1,360	0,913-2,027	0,130
Наличие ТХ	0,679	0,148-3,124	0,619
Наличие мультифокальной опухоли	1,020	0,978-1,065	0,340
Сниженный уровень АТ-ТПО	2,672	1,192–3,956	**<0,001**

Установлено, что для риска метастазирования в ЛЛУ значимыми фактором является наличие инвазии в капсулу (ОШ=7,539; 95% ДИ: 2,913-62,269; p = 0,046), сниженный уровень АТ-ТПО в плазме крови (ОШ=1,874; 95% ДИ: 1,123-3,451; p < 0,001) и наличие ТХ (ОШ=2,227; 95% ДИ: 1,148-3,406; p<0,001) (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Результаты поиска значимых факторов прогноза метастазирования в латеральные лимфатические узлы у пациентов с РЩЖ (многофакторный регрессионный анализ)

Характеристики пациентов	ОШ	95% ДИ	p
Пол м/ж	4,144	0,439-39,089	0,214
Возраст (≥45/<45)	3,209	0,819-12,576	0,094
Размер опухоли (>1см)	0,104	0,010-1,059	0,086
Наличие инвазии в капсулу	7,539	2,913-62,269	**0,046**
Наличие ТХ	2,227	1,148-3,406	**<0,001**
Наличие мультифокальной опухоли	2,432	0,469-12,608	0,290
Сниженный уровень АТ-ТПО	1,874	1,123–3,451	**<0,001**

В Таблице 5.5 представлены результаты многофакторного анализа прогнозирования метастазов в центральные лимфатические узлы у пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы с тиреоидитом Хашимото. Установлено, что значимыми факторами риска возникновения метастазов в ЦЛУ у пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы с тиреоидитом Хашимото являются - сниженный уровень АТ-ТПО (ОШ = 1,93; 95% ДИ: 1,17-3,56; p < 0,001), возраст моложе 45 лет (ОШ = 2,19; 95% ДИ: 1,35-4,19; p = 0,023), размер опухоли более 1 см (ОШ = 3,238; 95% ДИ: 1,989-5,272; p < 0,001) и наличие

мультифокальной опухоли (ОШ = 4,286; 95% ДИ: 1,992-9,222; p < 0,001).

Таблица 5.5 – Результаты поиска значимых факторов прогноза метастазирования в центральные лимфатические узлы у пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы с тиреоидитом Хашимото (многофакторный регрессионный анализ)

Показатели	ОШ	95%ДИ	p
Сниженный уровень АТ-ТПО	1,93	1,17–3,56	**<0,001**
Возраст < 45 лет	2,19	1,35–4,19	**0,023**
Размер опухоли	3,24	1,98-5,27	**<0,001**
Наличие мультифокальной опухоли	4,29	1,92-9,22	**<0,001**

На основании результатов расчетов были построены ROC-кривые прогнозирования и метастазирования мультифокальной опухоли (Рисунки 5.14, 5.15). Получена модель на основе определения уровня АТ-ТПО ЩЖ для прогнозирования возникновения мультифокальной ПКЩЖ (Рисунок 5.14А и 5.14В).

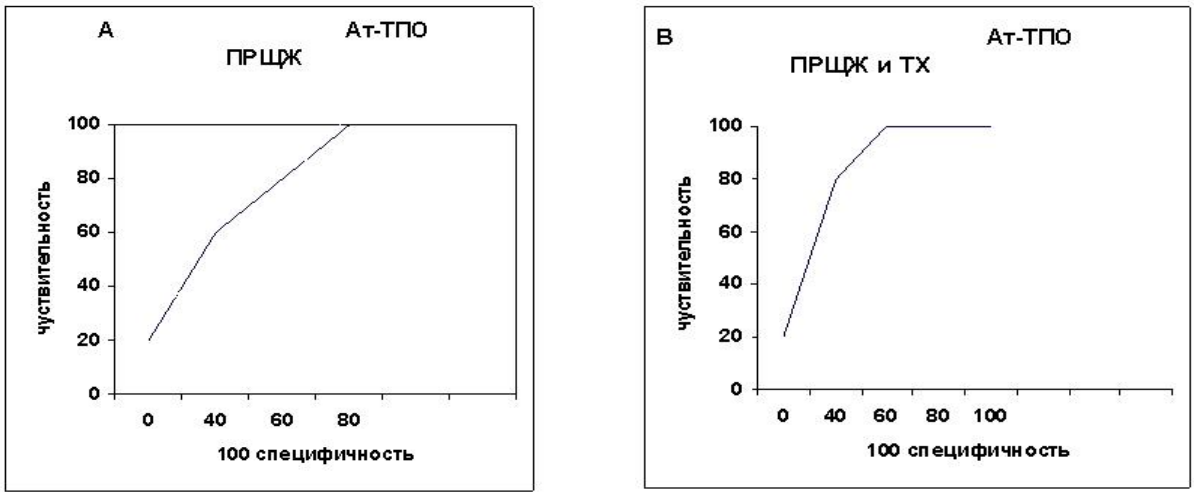


Рисунок 5.14 – ROC-кривые уровней АТ-ТПО для прогнозирования мультифокальной папиллярной карциномы щитовидной железы (А и В)

Характеристики модели:

- площадь под кривой (ППК) = 0,811;
- SE = 0,018, SE = 0,0278;
- z-statistic = 13,017;
- чувствительность – 63,49 %;
- специфичность – 72,84 %; $p < 0,0001$;
- 95% ДИ: 0,701-0,865.

Также были получены и проанализированы графики рабочих характеристик для прогнозирования Mts в ЛЛУ как у пациентов с РЩЖ, так и у пациентов с РЩЖ на фоне ТХ (Рисунок 5.15 А и В).

Характеристики модели:

- ППК = 0,803;
- SE = 0,0278;
- z-statistic =11,2;
- чувствительность – 64,08 %;
- специфичность – 86,21; $p < 0,0001$;
- 95%ДИ: 0,760-0,855.

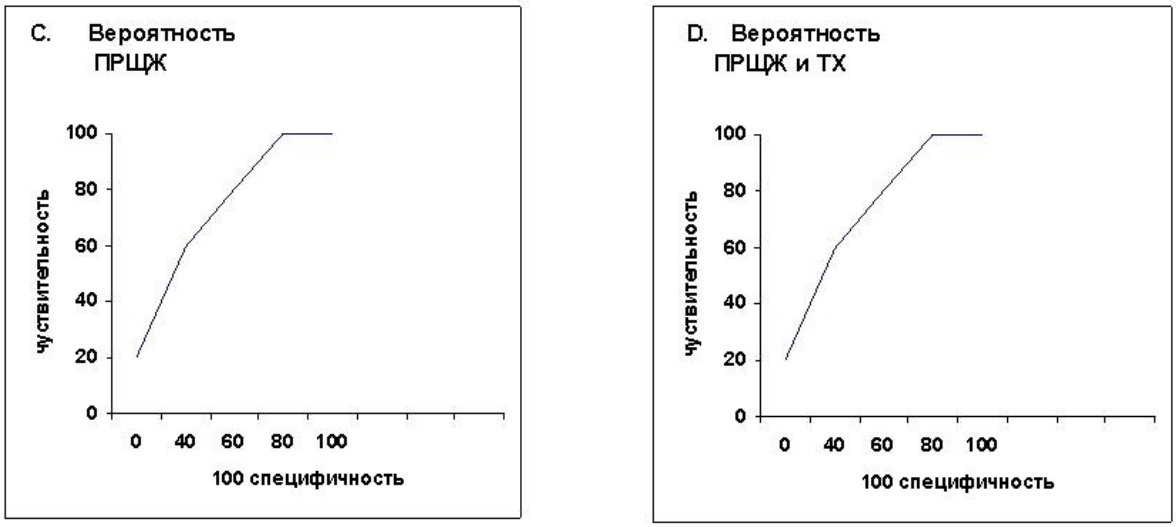


Рисунок 5.15 – ROC-кривые прогнозирования метастазирования в ЛЛУ как у пациентов с РЩЖ, так и у пациентов с РЩЖ на фоне ТХ (C,D)

АИТ выявляется у 20-40 % пациентов с ПРЩЖ, это сочетание ассоциировано с повышенной частотой мультифокальности опухоли (примерно на 25 %), но при этом сниженным риском метастазов в ЦЛУ (на 40-50 %). Стандартные системы стратификации (ATA 2015, AJCC 8) не учитывают иммунологические параметры, что приводит к избыточным профилактическим центральным лимфодиссекциям (ЦЛЭ) у 30-35 % пациентов с АИТ.

На основании полученных данных нами была рассчитана количественная модель прогнозирования метастазов в ЦЛУ (N1), на основании которой разработана соответствующая номограмма (Приложение). Представленная номограмма позволяет рассчитывать индивидуальный уровень риска метастазирования РЩЖ на фоне ТХ и осуществлять выбор тактики хирургического лечения (в частности, определять объем операции) и дальнейшего послеоперационного ведения пациента.

При разработке модели оценки риска лимфогенного метастазирования при раке ЩЖ с АИТ определенным характеристикам пациента и опухоли были присвоены количественные значения в баллах:

- **возраст:** < 30 лет - 25 баллов, 30-44 года - 15 баллов, 45-54 года - 8 баллов, 55-65 лет - 3 балла, ≥ 65 лет - 0 баллов;

- **максимальный диаметр узла в щитовидной железе:** ≤ 5 мм - 0 баллов, 6-10 мм - 5 баллов, 11-20 мм - 12 баллов, 21-40 мм - 22 балла, > 40 мм - 35 баллов, инвазия капсулы - 50 баллов;

- **концентрация АТ-ТПО:** < 34 МЕ/мл (норма) +15 баллов, 34-100 МЕ/мл +12 баллов, 101-500 МЕ/мл +5 баллов, 501-1000 МЕ/мл 0 баллов, > 1000 МЕ/мл -8 баллов;

- **концентрация ТТГ:** < 0,5 мМЕ/л - 8 баллов; 0,5-2,5 мМЕ/л - 0 баллов, 2,6-10 мМЕ/л - 3 балла, > 10 мМЕ/л - 12 баллов;

- **УЗИ-признаки:** гипоэхогенность - 8 баллов; микрокальцинаты (псаммомные тельца) - 15 баллов, неровные/размытые границы - 10 баллов, форма «выше, чем шире» (taller-than-wide) - 12 баллов, центральная васкуляризация (III-IV) - 7 баллов, нарушение капсулы ЩЖ - 25 баллов;

- **результаты цитологического исследования (Bethesda):** I-II (неинформативно/доброкачественное) - 0 баллов, III (атипия, AUS/FLUS) - 5 баллов, IV (фолликулярная неоплазия) - 8 баллов, V (подозрение на малигнизацию) - 18 баллов, VI (малигнизация) - 22 балла.

- результаты BRAF мутации – 2 балла.

На следующем этапе производится подсчет суммы баллов по каждой шкале:

Возраст+ размер опухоли+ уровень АТ-ТПО + уровень ТТГ + оценка по данным УЗИ + оценка по данным цитологического исследования + результаты BRAF мутации. Полученные данные позволяют оценить риск метастазирования по шкале, представленной в Таблице 5.6.

На основании этих данных осуществляется выработка тактика лечения:

При очень низком риске метастазирования:

- активное наблюдение (если микрокарцинома <1 см + возраст >60);
- гемитиреоидэктомия БЕЗ лимфодиссекции;
- интраоперационно: визуальная оценка лимфоузлов VI уровня;
- мониторинг: УЗИ + ТГ каждые 12 месяцев.

Таблица 5.6 – Шкала оценки риска метастазирования РЩЖ на фоне АИТ

Количество баллов	Квалификация риска N1	Уровень риска, %
< 20 баллов	Очень низкий	<5%
20-40 баллов	Низкий	5 - 15 %
41-70 баллов	Умеренный	15 - 35 %
71-100 баллов	Высокий	35 - 55 %
> 100 баллов	Очень высокий	>55 %

При низком риске:

- гемитиреоидэктомия (если узел <2 см, односторонний) или тотальная тиреоидэктомия (при двусторонних узлах >2 см);

- профилактическая ЦЛЭ НЕ показана (низкий выход);

- удаление только визуально подозрительных лимфоузлов;

- мониторинг: УЗИ каждые 6 месяцев первый год.

При умеренном риске:

- тотальная тиреоидэктомия **(обязательно);**

- профилактическая центральная лимфодиссекция (ЦЛЭ, уровень VI);

- при интраоперационном обнаружении метастазов расширить до латеральной лимфаденэктомии (ЛЛЭ) (II-V уровни);

- рассмотреть возможность проведения адъювантной РЙТ 30-50 мКи (при pN1a); мониторинг: УЗИ + ТГ каждые 6 месяцев 2 года.

При высоком риске:

- тотальная тиреоидэктомия + ЦЛЭ;

- боковая лимфодиссекция (II-V) при клинически позитивных лимфоузлах;

- предоперационное УЗИ шеи + КТ (оценка боковых зон);

- адъювантная РЙТ 50-100 мКи (высокая вероятность);

- супрессивная терапия L-T4 (ТТГ <0.1 мМЕ/л)

- мониторинг: УЗИ + ТГ каждые 3-6 месяцев.

При очень высоком риске:

- тотальная тиреоидэктомия + расширенная лимфодиссекция;

- ЦЛЭ (уровень VI) (обязательно);

- боковая ЛЛЭ (II-V) с обеих сторон (при N1b);

- предоперационная КТ/МРТ шеи и средостения;

- резекция прилежащих структур при инвазии (трахея, пищевод);

- адъювантная РЙТ 100-150 мКи **(обязательно);**

- агрессивная супрессия ТТГ (<0.1 мМЕ/л) пожизненно;

- мониторинг: УЗИ + ТГ каждые 3 месяца, ПЭТ-КТ при рецидиве.

При использовании вышеописанного алгоритма необходимо учитывать следующие факторы:

- пациенты с высоким титром АТ-ТПО (>1000 МЕ/мл) имеют лучший прогноз. По-видимому, это обусловлено тем, что что хроническая лимфоцитарная

инфильтрация создает «иммунный барьер», что способствует меньшей агрессивности опухоли на фоне АИТ, чем РЩЖ без АИТ;

- у пациентов моложе <30 лет часто наблюдается высокая агрессивность опухоли даже при малых размеров узлов, что обусловливает целесообразность выполнения более радикальной операции;

- микрокальцинаты представляют собой наиболее специфичный УЗИ-признак папиллярного РЩЖ (специфичность 90 %), при их наличии автоматически сумма баллов увеличивается на 15;

- интраоперационная оценка: если при ревизии в ходе выполнения операции обнаружены явные метастазы в лимфоузлы необходимо расширить объем до ЦЛЭ или ЛЛЭ независимо от уровня предоперационной оценки.

Ограничения использования этой шкалы:

- не применима при медуллярном/анапластическом РЩЖ;

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ

Папиллярная карцинома щитовидной железы характеризуется благоприятным прогнозом, хотя у некоторых пациентов развивается рецидив заболевания, который зависит от объема оперативного вмешательства.

На заключительном этапе исследования было выполнено сравнение клинических исходов и анализ осложнений после гемитиреоид- и тиреоидэктомии у пациентов с РЩЖ на фоне АИТ.

6.1 Клинико-патологические характеристики пациентов с раком щитовидной железы и тиреоидитом Хашимото в зависимости от объема хирургического вмешательства

На данном этапе были проанализированы результаты лечения 224 пациентов с РЩЖ в отделении эндокринной хирургии Межтерриториального эндокринологического центра Краснодара выполнена операция на ЩЖ. Проведено сравнение клинических исходов хирургического лечения в зависимости от возникновения опухоли на фоне тиреоидита Хашимото и объема хирургического вмешательства.

ГЭ была выполнена пациентам с опухолью без АИТ (группа 2 ТХ-) ТЭ была произведена пациентам группы ТХ- (Таблица 6.1). Статистически значимых различий по вышеприведенным показателям отмечено не было.

Пациентам после ТЭ в 132 (86,8 %) случаях была произведена абляция остатков ткани ЩЖ со средней дозой 2,8 ГБк (1,1–5,6 ГБк). При анализе факторов, влияющих на результаты лечения, учитывали такие факторы риска, как возраст, пол, размер первичной опухоли, мультифокальная форма опухоли и метастазирование в VI зону клетчатки шеи (pN1a).

Первичные опухоли размером менее 0,2 см при сравнении считались одинаковыми по размеру.

Таблица 6.1 – Распределение пациентов с РЩЖ по частоте выполнения вмешательств, абс. (%)

Наличие ТХ	Варианты вмешательства		p
	ГЭ (n = 72)	ТЭ (n = 152)	
ТХ+	33 (45,8)	68 (44,7)	0,878
ТХ-	39 (54,2)	84 (55,2)	

Примечание: распределение по объёму операции приведено для всей когорты пациентов с раком щитовидной железы (n = 224) независимо от наличия фонового аутоиммунного поражения.

Всем пациентам проводили плановое предоперационное УЗИ шеи. Если в контралатеральной доле ЩЖ диагностировали узлы, характерные по описаниям для неоплазии, то перед операцией выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию с последующей цитологической оценкой и оценкой BRAF.

Объем хирургического вмешательства определяли согласно клиническим рекомендациям и степенью распространённостью патологического процесса. Плановая ипсилатеральная лимфаденэктомия центральной зоны ЛУ проводилась после ГЭ, ипсилатеральная или двусторонняя лимфаденэктомия – после ТЭ при подтвержденных по данным ТАБ метастатическим процессам. Боковую шейную лимфодиссекцию с последующим назначением радиойодтерапии в послеоперационном периоде выполняли в том случае, если метастатическое поражение ЛУ было подтверждено до операции или обнаружено во время нее.

Пациентам назначали левотироксин для супрессии тиреотропного гормона. В группе пациентов, которым выполнялась ГЭ, 25 (34,7 %) больных принимали этот препарат для подавления ТТГ, 7 (9,7 %) – с заместительной целью.

После операции регулярно наблюдали всех пациентов. Каждые 6–12 мес в течение не менее 2 лет после операции у них определяли уровень сывороточного тиреоглобулина и АТ-ТГ.

УЗИ шеи выполняли в течение первых 6–12 мес после начальной терапии и

затем повторяли с интервалом от 12 до 24 мес. Для выявления рецидива или отдаленного метастазирования некоторым пациентам были проведены дополнительные диагностические исследования - КТ и МРТ.

Рецидив РЩЖ диагностировали на основании данных цитологического исследования и УЗИ. Безрецидивный период определяли как временной интервал между первоначальным вмешательством и выявлением структурного персистирующего/рецидивирующего заболевания.

О наличии транзиторного гипопаратиреоза свидетельствовали послеоперационная гипокальциемия со скорректированным общим кальцием сыворотки <8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л) и/или потребность в приеме препаратов кальция / витамина D для поддержания уровня кальция в сыворотке крови в пределах референтного диапазона или для предотвращения симптомов гипопаратиреоза. Постоянный гипопаратиреоз определялся как стойкая гипокальциемия через 12 мес после операции, требующая приема препаратов, содержащих кальций и витамин D [305].

Исходные характеристики пациентов представлены в Таблице 6.2. Сравнение показало, что медиана возраста больных в группе ГЭ была несколько выше, чем в группе ТЭ, однако при этом достоверных межгрупповых различий выявлено не было (p = 0,365). Статистически значимых различий распределения больных по полу между группами не наблюдалось. На Рисунке 6.1 представлены размеры первичной опухоли, которые были статистически значимо больше в группе, где выполнялась ТЭ.

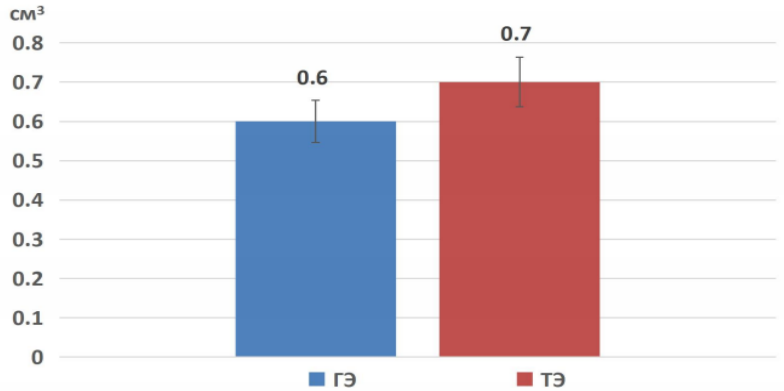


Рисунок 6.1 – Сравнительная оценка размера первичной опухоли у пациентов с РЩЖ, которым выполнялись различные хирургические вмешательства

Таблица 6.2 – Исходные половозрастные характеристики пациентов с ПКЩЖ в зависимости от объема хирургического вмешательства

Показатель	После выполнения ГЭ и ТЭ		p
	ГЭ (n = 72)	ТЭ (n = 152)	
Возраст, Me (Q_1;Q_3)	47 (40-53)	50 (42-56)	0,365
Пациенты старше 45 лет, абс. (%)	41 (56,9)	102 (67,1)	0,140
Мужчины, абс. (%)	7 (9,7)	21 (13,8)	0,387
Женщины, абс. (%)	65 (90,3)	131 (86,2)	

Медиана размера первичной опухоли у пациентов, которым выполнена ГЭ, была статистически значимо ниже, чем у пациентов после ТЭ (0,6 см против 0,7 см; $p < 0,001$).

Частота выявления экстратиреоидной инвазии в группе пациентов, которым выполнялась ГЭ, составила 33,3 % (24 случая), в то время как в группе больных, которым была выполнена ТЭ, значение данного показателя было статистически значимо выше - 48,7 % (74 случаев) ($p = 0,031$) (Рисунок 6.2).

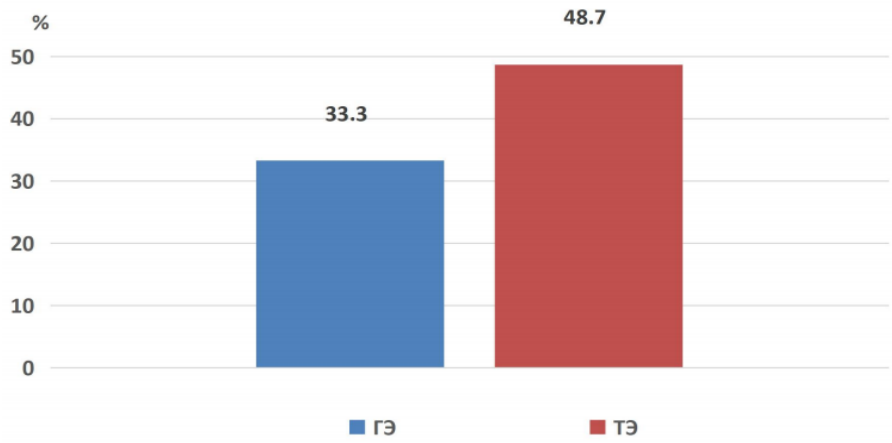


Рисунок 6.2 – Доля пациентов с экстратиреоидной инвазией у пациентов с РЩЖ, которым выполнялись различные хирургические вмешательства

На Рисунке 6.3 представлены доли пациентов с размером первичной опухоли более 0,5 см. У пациентов с РЩЖ, которым выполнялись ТЭ, значение данного

показателя составило 69,1 % (105 случаев), тогда как в группе больных, которым была выполнена ГЭ, было 44 таких пациента (61,1 %), при этом статистически значимых межгрупповых различий отмечено не было (p = 0,238).

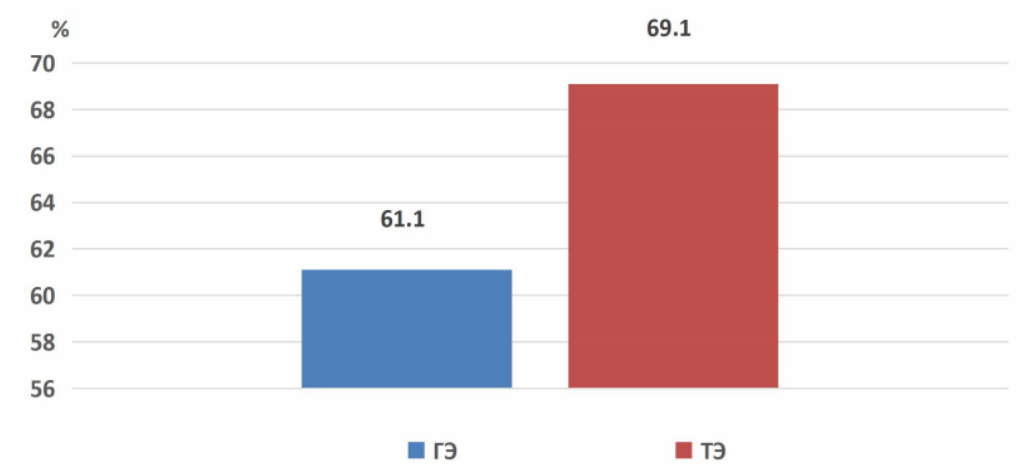


Рисунок 6.3 – Доля пациентов с размером первичной опухоли более 0,5 см у пациентов с РЩЖ, которым выполнялись различные хирургические вмешательства

Сравнение частоты выявления мультифокальной формы опухоли показало, что в группе, где выполнялась ТЭ, значение этого показателя было статистически значимо выше, чем в группе ГЭ, соответственно 37 (24,7 %) случаев и 11,1 % (8 случаев) (p = 0,021) (Рисунок 6.4).

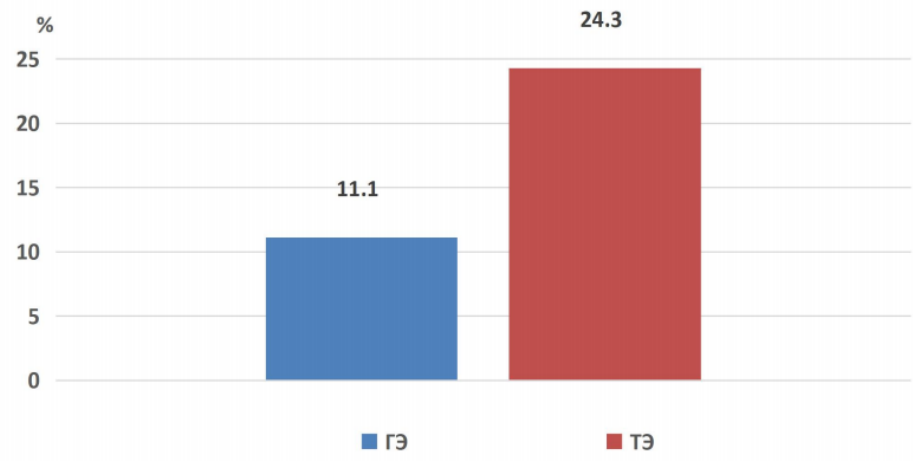


Рисунок 6.4 – Доля пациентов с мультифокальной опухолью у пациентов с РЩЖ, которым выполнялись различные хирургические вмешательства

Не было выявлено статистически значимых различий по частоте выявления метастазов в лимфатические узлы шеи, значения показателя составил 21 (29,2 %) случай в группе ГЭ и 18 (31,6 %) случаев в группе ТЭ (p = 0,107) (Рисунок 6.5).

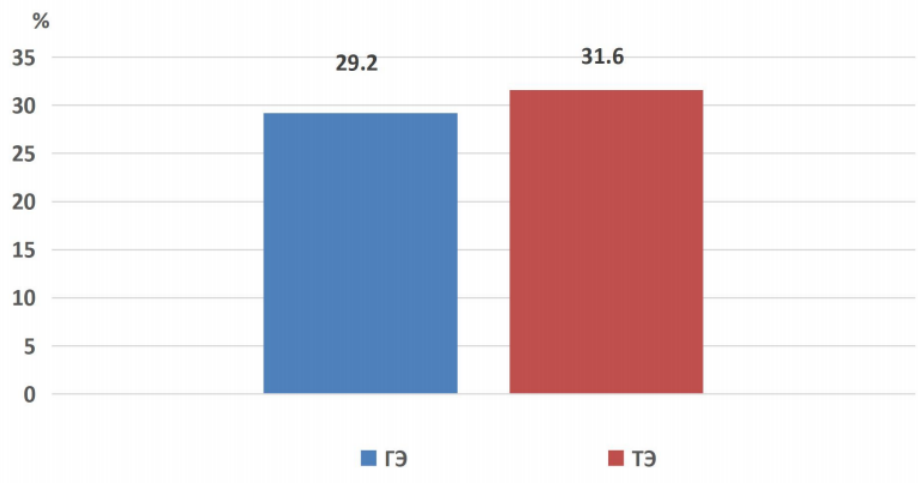


Рисунок 6.5 – Доли пациентов с метастазами в лимфоузлы шеи у пациентов с РЩЖ, которым выполнялись различные хирургические вмешательства

6.2 Осложнения хирургического лечения опухолей щитовидной железы

Оценка частоты послеоперационных осложнений в группах пациентов, в зависимости от варианта выполненного вмешательства, показала отсутствие достоверных различий по частоте развития кровотечения/гематомы и пареза гортанного нерва (Таблица 6.3). В то же время в группе пациентов, которым выполнялась ГЭ, не было случаев гипопаратиреоза, тогда как в группе ТЭ было 9 (5,9 %) подобных осложнений (p = 0,036).

Таблица 6.3 – Частота осложнений при выполнении различных вмешательств, абс. (%)

Показатель	Варианты вмешательства		p
	ГЭ (n = 72)	ТЭ (n = 152)	
Кровотечение	1 (1,4)	3 (2,0)	0,758
Гиопаратиреоз	-	9 (5,9)	**0,036**
Парез ВГН	1 (1,4)	4 (2,6)	0,865
Всего	2 (2,8)	16 (10,5)	**0,047**

Общая частота осложнений в группе, где была выполнена ТЭ, была статистически значимо выше, чем в группе пациентов, которым была выполнена ГЭ, - соответственно - 16 (10,5 %) и 2 (2,8 %) случаев (p = 0,047) (Рисунок 6.6).

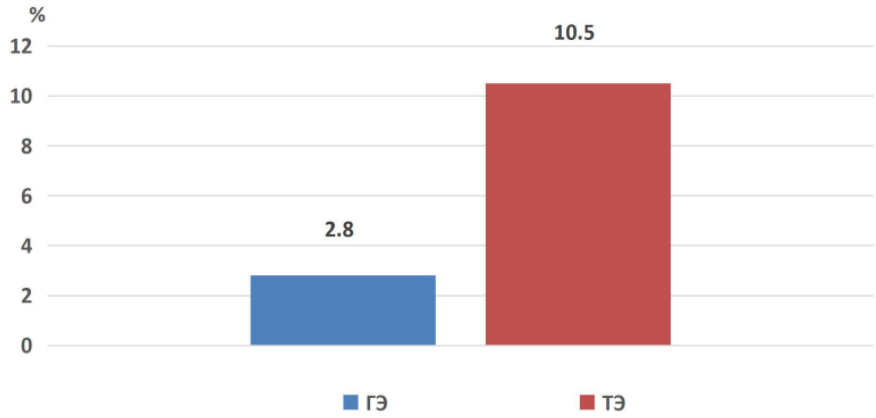


Рисунок 6.6 – Общая частота осложнений после ГЭ и ТЭ

6.3 Исходы хирургического лечения пациентов с раком щитовидной железы в зависимости от наличия аутоиммунного тиреоидита и объема хирургического вмешательства

Анализ частоты рецидивов РЩЖ, развившихся в течение 10-летнего периода наблюдения, показал, что у 3 (4,2 %) пациентов группы ГЭ и у 2 (1,3 %) пациентов группы ТЭ были диагностированы рецидивы (Рисунок 6.7). Таким образом, в группе пациентов, которым выполнялась ТЭ, частота рецидивов была несколько ниже, чем у пациентов, которым была произведена ГЭ, однако выявленные различия не достигали статистической значимости (p = 0,178).

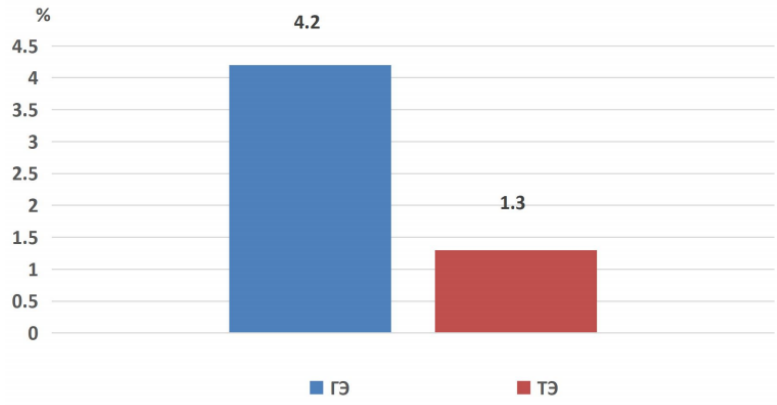


Рисунок 6.7 – Общая частота рецидивов РЩЖ после выполнения ГЭ и ТЭ

Различий по частоте развития рецидивов в зависимости от наличия или отсутствия АИТ при РЩЖ отмечено не было.

Медиана продолжительности безрецидивного периода была определена как интервал между 1-й операцией и выявлением структурного персистирующего/рецидивирующего заболевания. Значение этого показателя у пациентов, которым выполнялась ГЭ, составило 4,4 (2,3-6,2) года, тогда как медиана продолжительности безрецидивного периода в группе пациентов, которым выполнялась ТЭ, составила 5,7 (3,7-7,8) лет, однако выявленные различия не достигали статистической значимости (p = 0,104) (Рисунок 6.8).

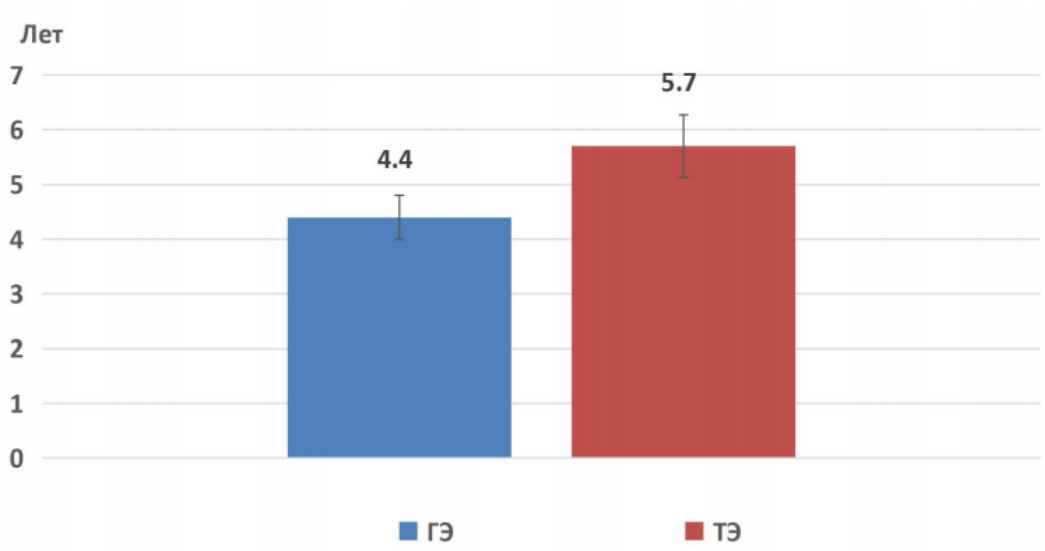


Рисунок 6.8 – Продолжительность безрецидивного периода при выполнении ГЭ и ТЭ

Сравнение значений длительности безрецидивного периода после хирургического лечения РЩЖ показало, что у больных с ТХ, которым выполнялась ГЭ, величина этого параметра была на уровне 4,6 (2,5-6,6) года, у пациентов без тиреоидита значение показателя составило 4,1 (2,0-5,9) года (p > 0,05) (Рисунок 6.9).

У пациентов с ТХ, которым была произведена ТЭ, медиана продолжительности безрецидивного периода составила 5,3 (3,1-7,2) года, тогда как для больных с РЩЖ без признаков тиреоидита величина этого показателя была несколько выше - 6,1 (3,6-8,2) года, при этом статистически значимых

межгрупповых различий выявлено не было (p = 0,223).

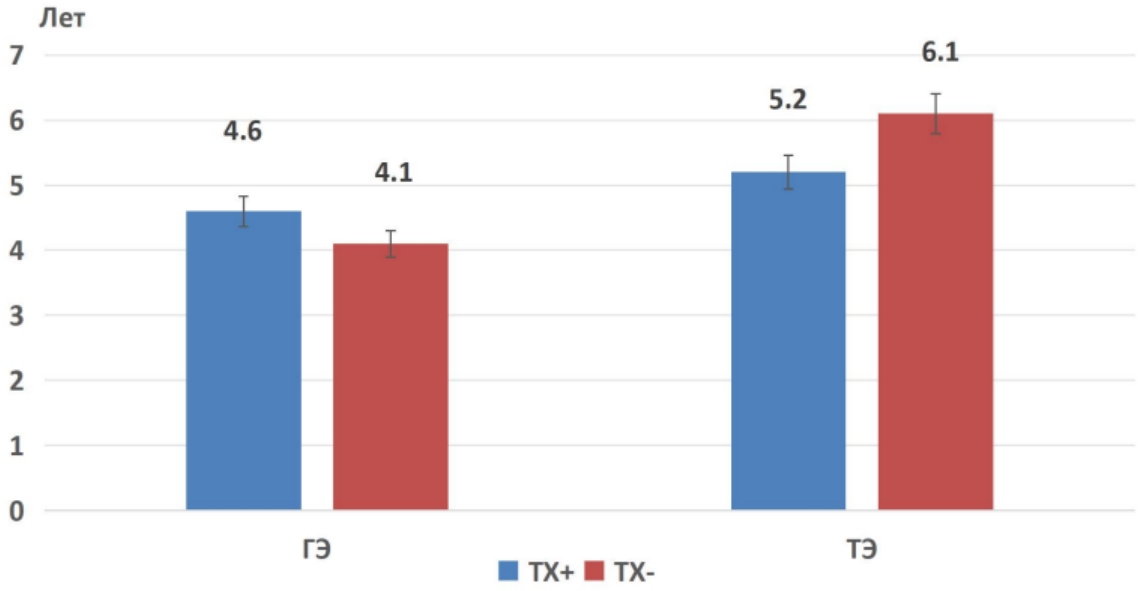


Рисунок 6.9 – Продолжительность безрецидивного периода в зависимости от наличия тиреоидита и выполнения различных вариантов вмешательств

В группе с ГЭ все 3 рецидива были выявлены в контралатеральной доле щитовидной железы. В группе ТЭ у одного пациента был диагностирован рецидив в операционном ложе, у второго пациента рецидив был выявлен в латеральной группе шейных ЛУ. После подтверждения рецидива была выполнена ТЭ или боковая лимфодиссекция в области шеи.

6.4 Результаты поиска факторов риска рецидивов опухоли после хирургического лечения у пациентов с раком щитовидной железы при наличии и отсутствии тиреоидита Хашимото

Клинические исходы пациентов с ПКЩЖ оценивали по каждому фактору риска. Как видно из Таблицы 6.4, по результатам одномерного анализа не было отмечено достоверных различий по частоте рецидивов при выполнении различных объемов хирургического вмешательства, а также при размерах первичной опухоли менее 0,5 см и наличии ЭИ.

Таблица 6.4 – Клинические исходы лечения пациентов с ПКЩЖ в зависимости от факторов риска (результаты одномерного анализа), n = 224

Характеристики	Параметры одномерного анализа			
	Коэффициент отношения	Низкий	Высокий	p
ТЭ	0,73	0,45	1,16	0,181
Средний возраст	0,96	0,93	0,98	0,098
<45 лет	**1,92**	**1,20**	**2,98**	**<0,001**
Размер опухоли <0,5 см **>0,5 см**	 1,18 **2,64**	 0,71 **1,20**	 1,97 **7,44**	 0,523 **0,047**
Экстратиреоидная инвазия	1,47	0,92	2,35	0,119
Мультифокальная форма опухоли	**1,85**	**1,11**	**3,08**	**0,024**
Метастазы в лимфоузлы шеи	**2,32**	**1,45**	**3,71**	**0,022**
Наличие признаков АИТ	**0,31**	**0,22**	**0,89**	**0,003**
Сниженный уровень АТ ТПО	**2,14**	**1,28**	**5,17**	**0,018**

В то же время результаты одномерного анализа свидетельствовали, что существенную роль в возникновении рецидивов опухоли играют возраст пациентов моложе 45 лет, размер опухоли более 0,5 см, мультифокальность опухоли, наличие метастазов в лимфоузлы шеи, менее 140 Ед/мл уровень антител к АТ-ТПО. Наличие признаков АИТ, напротив, было отрицательно связано с риском различия рецидива РЩЖ.

Многофакторный регрессионный анализ позволил выявить значимые факторы риска развития рецидива опухоли после проведения хирургического лечения РЩЖ. Как видно из Таблицы 6.5, независимыми факторами этого риска у пациентов с ПКЩЖ явились возраст пациентов моложе 45 лет (ОШ = 1,79; 95% ДИ: 1,08-2,34; p = 0,032), размер опухоли >0,5 см (ОШ = 2,44; 95% ДИ: 1,33-3,97;

p < 0,001), наличие мультифокальной опухоли (ОШ = 3,26; 95% ДИ: 1,47-6,14; p < 0,001), сниженный (относительно референтных значений) уровень АТ-ТПО (ОШ = 2,13; 95% ДИ: 1,27–4,15; p < 0,001), отсутствие признаков АИТ (ОШ = 1,88; 95% ДИ: 1,13-3,42; p = 0,018).

Таблица 6.5 – Результаты поиска значимых факторов риска рецидива папиллярной карциномы щитовидной железы (многофакторный регрессионный анализ)

Показатели	ОШ	95%ДИ	p
ТЭ	0,78	0,42-1,12	0,215
Средний возраст	0,95	0,93-0,98	0,176
Возраст <45 лет	**1,79**	**1,08-2,34**	**0,032**
Размер опухоли >0,5 см	**2,44**	**1,33-3,97**	**<0,001**
Экстратиреоидная инвазия	1,15	0,79-1,43	0,156
Мультифокальная опухоль	**3,26**	**1,47-6,14**	**<0,001**
Сниженный уровень АТ-ТПО	**2,13**	**1,27–4,15**	**<0,001**
Отсутствие признаков АИТ	**1,88**	**1,13-3,42**	**0,018**

Таким образом, в рамках проведенного исследовании было проведено сравнение клинических исходов и частоты хирургических осложнений у пациентов с РЩЖ на фоне АИТ, в зависимости от варианта операции с применением метода сопоставления индивидуальных факторов риска.

6.5 Выживаемость пациентов при раке щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита

Как было отмечено выше, в группе пациентов со злокачественными

опухолями ЩЖ на фоне АИТ были представлены папиллярным раком в 40,6 % случаях, фолликулярным – в 27,7 %, фолликулярным вариантом папиллярного раком – в 26,7 % случаях. Частота выявления РЩЖ из В-клеток составила 1,0 %, недифференцированного рака – 1,0 %, лимфомы щитовидной железы – 1,0 %, медуллярного рака – 2,0 %. Таким образом, опухолевые образования были представлены преимущественно высокодифференцированным РЩЖ, который хорошо поддаются лечению.

Анализ выживаемости показал отсутствие случаев опухоль-ассоциированной летальности пациентов, включенных в исследование, в течение 5 лет наблюдения. В то же время летальность вследствие других причин составила 1 случай (1,0 %) в группе пациентов с РЩЖ на фоне АИТ и 1 случай (0,8 %) в группе пациентов с РЩЖ без АИТ, во всей выборке уровень летальности составил 0,9 %. Таким образом, общая выживаемость пациентов составила 99,1 %, канцерспецифическая выживаемость – 100 %.

По результатам нашего исследования было установлено, что прогноз при РЩЖ, развившемся на фоне АИТ, был благоприятным, сопоставимым с прогнозом у больных с РЩЖ без признаков аутоиммунного заболевания.

Таким образом, оценка 5-летняя выживаемости была осуществлена по данным пациентов с ВДРЩЖ, которые были представлены папиллярным и фолликулярно-папиллярном раком, как правило, встречающемся чаще всего при опухолях ЩЖ на фоне АИТ. Исследование показало, что наличие аутоиммунного процесса не является независимым прогностическим фактором в отношении выживаемости пациентов.

АИТ чаще был ассоциирован с менее агрессивными вариантами папиллярного рака. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что в большей степени на прогноз заболевания влияют такие факторы, как:

- размер опухоли (< 1 см – лучший прогноз);
- возраст пациента (< 45 лет – лучший прогноз);
- наличие экстратиреоидной инвазии;
- наличие отдаленных метастазов;

- гистологический вариант (лучший прогноз характерен для папиллярного РЩЖ).

Таким образом, в течение 5 лет наблюдения пациентов, включенных в исследование, случаев летального исхода, вызванного онкологическим заболеванием, не было зафиксировано в обеих группах больных РЩЖ как с наличием АИТ, так и без признаков аутоиммунного поражения железы.

Полученные данные свидетельствуют, что гемитиреоидэктомия является оптимальным хирургическим вмешательством в случае, когда в предоперационном периоде не выявлено поражение обеих долей щитовидной железы и ЭИ в окружающие ткани, а также размер опухоли не превышает 2 см. Установлено, что после выполнения ГЭ большинство рецидивов наблюдалось в контралатеральной доле ЩЖ. Таким образом, пациентами с ПКЩЖ, которым показано выполнение ГЭ, следует проводить тщательное послеоперационное наблюдение в связи с высоким риском развития рецидива в контралатеральной доле железы.

В процессе наблюдения после проведенного лечения пациентов с РЩЖ на фоне АИТ следует учитывать, что этим больным следует оценивать динамику уровня ТГ, однако определение концентрации этого гормона может быть затруднено из-за наличия антител к ТГ, которые выявляются у 80 % пациентов с АИТ. Требуется проводить тщательное УЗИ-мониторирование лимфоузлов.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы активно изучается влияние ТХ на особенности течения заболевания и прогнозы для пациентов с РЩЖ. Имеются сообщения о том, что у пациентов с ПКЩЖ с лимфоцитарным тиреоидитом, как правило, наблюдается более низкая частота метастазирования в лимфоузлы, менее запущенное заболевание и лучшие прогнозы. Напротив, другие исследования продемонстрировали, что ПКЩЖ на фоне ТХ с большей вероятностью будет двусторонней и мультифокальной [170, 312].

Мета-анализ показал, что ТХ присутствует у 26 % пациентов с мультифокальным опухолевым поражением щитовидной железы по сравнению с 21 % больных с однофокальным опухолевым поражением. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что мультифокальные опухоли связаны с повышенной частотой Mts в ЦЛУ [312]; однако другие авторы не выявили различий между однофокальным и мультифокальным опухолевым поражением при ПКЩЖ [170].

Взаимосвязь между ПКЩЖ и ТХ была впервые описана Dailey M.E. et al. (1955) [125]. С тех пор многочисленные исследования были сосредоточены на характеристике этой связи. В систематических обзорах литературы было обнаружено, что средняя распространенность ПКЩЖ у пациентов с ТХ составляет 1,2 % по результатам ТАБ и 27,56 % после выполнения тиреоидэктомии [170]. В то же время было показано, что сосуществование ТХ с ПКЩЖ встречалось чаще по сравнению с доброкачественными поражениями и другими карциномами ЩЖ. Эти данные подтверждают, что ТХ действительно может быть фактором риска развития ПКЩЖ.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилось улучшение результатов лечения больных раком щитовидной железы при наличии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы на основании разработки и внедрения алгоритмов персонифицированного подхода к выбору лечебной тактики.

Было проведено ретроспективное и проспективное исследование 637 пациентов, прооперированных в отделение эндокринной хирургии Межтерриториального эндокринологического центра ГБУЗ ККБ №2 г.Краснодара. На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ результатов диагностики заболеваний ЩЖ в Эндокринологическом центре на базе ГБУЗ ККБ № 2 г. Краснодара. Ретроспективному анализу были подвергнуты результаты обследования 516 пациентов, оперированных по поводу узловых образований ЩЖ, а также 121 пациента с болезнью Грейвса. Проанализированы результаты диагностики узловых образований ЩЖ с использованием данных ТАБ, моллекулярно-генетического и гистологического исследования.

Пациенты с доброкачественными цитологическими изменениями в ЩЖ, связанных с наличием иных показаний к операции (компрессия органов шеи, узловой зоб с явлениями тиреотоксикоза, выраженный косметический дефект шеи, наличие факторов риска РЩЖ и др.) и злокачественными изменениями были расценены как абсолютные показания к выполнению хирургического вмешательства.

В целом выбор объема оперативного вмешательства на ЩЖ со злокачественными изменениями осуществлялся с учетом морфологической структуры, распространенности патологического процесса в железе, ее функции и необходимости соблюдения принципов радикальности. При сопоставлении данных ТАБ и срочного интраоперационного гистологического анализа с результатами послеоперационного гистологического исследования ЗНО ЩЖ было установлено, что среди них преобладают высокодифференцированные формы, отличающиеся наименьшей агрессивностью течения.

Ретроспективный анализ данных цитологического исследования показал, что его чувствительность была на уровне 75 %, специфичность – 95 %, диагностическая точность – 88 %. Ложноотрицательный результат был выявлен в 11% случаях, а ложноположительный – у 1,7 % пациентов, соответственно положительная прогностическая ценность метода составила 89,0 %, отрицательная прогностическая ценность – 98,3 %.

При анализе данных срочного интраоперационного гистологического исследования соответственно положительная прогностическая ценность метода составила 100 %, отрицательная прогностическая ценность – 81,4 %. Чувствительность данного метода исследования составила 52 %, специфичность – 100 %, диагностическая ценность – 81 %.

В последние годы для преодоления диагностических ограничений цитологического исследования был разработан ряда молекулярных тестов, в частности, используется выявление соматических точечных замен (например, в генах BRAF и RAS) и/или транслокаций (например, RET-PTC, PAX8-PPARγ), другие подходы подразумевают использование профиля экспрессии белок-кодирующих генов или микро-РНК для диагностики узлов [69, 88]. Применяются также варианты, объединяющие анализ соматических мутаций, уровней мРНК и микроРНК. Однако большинство предложенных тестов требуют выполнения отдельной биопсии, что не позволяет проводить цитологический и молекулярный анализ для одного и того же образца. Большинство тестов предполагает анализ какого-то одного типа молекулярных маркеров, что приводит к недостаточно высокой отрицательной либо положительной предсказательной ценности результата анализа. Кроме того, большинство используемых молекулярных тестов не позволяют типировать злокачественные опухоли ЩЖ.

В рамках нашего исследования предложен и апробирован вариант диагностического теста, позволяющего выявлять и типировать злокачественные опухоли ЩЖ с помощью анализа нескольких молекулярных маркеров в цитологических препаратах. Анализ молекулярно-генетических характеристик проводили на 122 образцах узлов ЩЖ с неопределенным цитологическим заключением (Bethesda III или Bethesda IV), по каждому из которых было проведено также послеоперационное гистологическое заключение. Установлено, что применение молекулярно-генетического метода исследования позволяет довольно точно определять злокачественные опухоли в образцах. Также нами была выполнена оценка частоты выявления мутации V600E в гене BRAF в зависимости от морфологической формы РЩЖ и сочетания с АИТ. В целом результаты

молекулярно-генетического анализа свидетельствовали о более высокой частоте обнаружения мутации V600E в гене BRAF у пациентов с РЩЖ при наличии АИТ. Полученная частота 43,6 % против 16,3 % не противоречит литературным данным, а уточняет их. В опубликованных работах группа без тиреоидита формируется по клинико-серологическим критериям и включает преимущественно мягкие формы, тогда как в настоящем исследовании тиреоидит верифицирован морфологически. Кроме того, при сравнении по всей группе в знаменателе контрольной группы преобладают фолликулярные и прочие формы, при которых мутация V600E практически не встречается. При сравнении однородных групп — в пределах папиллярной карциномы — частота составляет 59,4 % против 16,4 %, и именно это сравнение является методически корректным. Наиболее убедительным патогенетическим объяснением мы считаем не индукцию мутации тиреоидитом, а обратное направление связи: BRAF-позитивные опухоли характеризуются более выраженной десмопластической и воспалительной реакцией, которая при морфологическом исследовании может расцениваться как аутоиммунный тиреоидит. Это согласуется с более высокой частотой мультифокальности и капсульной инвазии в группе с тиреоидитом при отсутствии различий по размеру опухоли.

Сопоставление данных ТАБ с результатами окончательного гистологического исследования тканей, удаленных во время операции, показало, что данный метод является довольно чувствительным и специфичным в диагностике природы очаговых поражений ЩЖ. Клинический опыт показывает, что ранние формы РЩЖ до настоящего времени далеко не всегда выявляются даже современными инструментальными методами.

Применение ТАБ с цитологическим исследованием полученного материала не позволяет окончательно решить проблему ранней диагностики РЩЖ. Результат цитологического исследования, представляющего собой лишь отдельные клетки или их скопления, не всегда может служить решающим критерием для отказа от хирургического вмешательства. Определение тактики в хирургии очаговых образований ЩЖ должно основываться на комплексе всех имеющихся

клинических данных.

Итоги сопоставления данных цитологического исследования с результатами срочного гистологического исследования тканей, удаленных во время выполнения операции, свидетельствовали о том, что использованный метод ТАБ является относительно чувствительным и специфичным в отношении диагностики узловых поражений ЩЖ.

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют, что тщательная оценка всех узловых образований ЩЖ у пациентов с БГ имеет важное значение, так как у большинства прооперированных этих пациентов РЩЖ был обнаружен случайно, даже при отсутствии узлов. Установлена более высокая частота выявления ВДРЩЖ у пациентов после тиреоидэктомии с БГ, что определяет дальнейшую тактику ведения и наблюдения после оперативного вмешательства.

В группе пациентов с верифицированным диагнозом – рак щитовидной железы, которым выполнена тиреоидэктомия с дополненной паратрахеальной лимфоаденэктомией, ни через 6 месяцев, ни через 12 месяцев рецидивирования не выявлено. Среди пациентов с верифицированным диагнозом – аутоиммунный тиреоидит, узловая форма и пациентов с наличием сомнительного дооперационного диагноза, ни одного случая рецидива нами не было зарегистрировано.

В рамках данного этапа работы были проанализированы результаты лечения 101 пациента, у которых злокачественные опухоли щитовидной железы сочетались с аутоиммунным тиреоидитом, что усложняло процесс дооперационной диагностики. Особенностью рака являлось наличие большего количества микрокарцином, мультифокальных форм, поэтому при выборе объема операции было оправданным выполнение тиреоидэктомии и билатеральной центральной лимфаденэктомии при подтверждении метастазирования в регионарные лимфатические узлы (VI зона), а также опередения метастазирования в лимфатические коллекторы II-V зоны шеи.

При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков

диагноз АИТ имел предварительный характер. При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного) диагностика АИТ позволяла установить природу снижения функции ЩЖ, но практически не отражалось на тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов при показателях ТТГ > 10 мМЕ/л.

В целом с учетом частоты микрокарцином при АИТ, возможной локализации их вне ткани макроскопически определяемых узлов и большого количества мультифокального рака, следует сделать вывод, что при РЩЖ на фоне АИТ предпочтительна ТЭ, а при метастазировании в лимфоузлы VI зоны и в латеральные лимфатические узлы объем операции расширяется. Выполнение этой операции позволит приблизить к 100 % диагностику АИТ-ассоциированного высокодифференцированного рака.

Выполнен анализ данных 121 пациента с БГ, которым проводилось хирургическое лечение в Центре эндокринной хирургии г. Краснодара. Части больных после ТЭ была произведена центральная лимфодиссекция VI зоны. При предоперационном УЗИ щитовидной железы узлы были выявлены у 51,2 % пациентов, у других больных 48,8 % БГ узлы в ЩЖ не обнаружены.

Сравнение лабораторных показателей не выявило статистически значимых межгрупповых различий (уровни ТТГ, сТ3, сТ4, титры аутоантител). Доли узлов в железе размером менее 1 см и более 1 см составили 14,5 % и 85,5 % соответственно. РЩЖ был подтвержден после операции у 28,1 % пациентов. Частота РЩЖ была достоверно выше у пациентов с узлами по сравнению с пациентами без узлов 38% против 16 % ($p = 0,009$).

Пациенты с БГ при наличии РЩЖ были старше пациентов без РЩЖ, хотя при этом статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,029$). Не выявлено статистически значимых различий по заболеваемости РЩЖ у мужчин и женщин ($p = 0,086$).

Узлы при наличии признаков РЩЖ у пациентов с БГ были выявлены статистически значимо чаще - в 70,6% случаев, чем у пациентов без РЩЖ, где

значение этого показателя составило 43,7%.

Сравнение лабораторных показателей пациентов с БГ с наличием или отсутствием РЩЖ показало, что статистически значимых различий при этом выявлено не было (p = 0,59).

В гормональном фоне уровень концентрации cT4 и cT3 (p = 0,57) и (p = 0,11), статистически значимых различий не было. В то же время выявлены статистически значимые различия уровней АТ к рТТГ: соответственно в группах РЩЖ+ и РЩЖ- (p = 0,002). Также у пациентов с БГ и РЩЖ+ уровень АТ-ТПО были достоверно ниже такового в группе РЩЖ-, значения показателя составили соответственно (p = 0,004).

Поражение лимфатических узлов наблюдалось у 9 % пациентов, экстратиреоидная инвазия у 15 %, лимфоваскулярной инвазией 6 % и капсульной инвазией 56 %.

При оценке характеристики опухоли было отмечено, что наиболее часто отмечались мультифокальные поражения, соответственно 40 % и 37,5 % пациентов без узлов и с узлами в ЩЖ. Часто отмечалась также инвазия опухоли в капсулу – в 50 % и 58,3 % случаях соответственно в группах больных без узлов и с узлами. В 38,2 % был выявлен ВДРЩЖ в виде множественных опухолевых образований.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости тщательной оценки всех узловых образований ЩЖ у пациентов с БГ, поскольку у большинства прооперированных пациентов РЩЖ был обнаружен случайно, даже при отсутствии узлов. Установлена более высокая частота выявления ВДРЩЖ у пациентов с БГ после выполнения ТЭ, что определяет дальнейшую тактику ведения пациентов после оперативного вмешательства. Результаты многофакторного анализа показали, что у данного контингента больных наличие узлов в ЩЖ, уменьшение концентрации АТ-ТПО ниже 40 Ед/мл и снижение уровня АТ к рТГ ниже 2,02 МЕ/л в сыворотке крови можно рассматривать в качестве независимых предикторов развития РЩЖ.

Следующий этап работы был посвящен анализу результатов хирургического лечения РЩЖ в сочетании с АИТ с применением нейромониторинга функции

нервов гортани и выявлению потенциальных рисков осложнений после хирургического вмешательства на аутоиммунно измененном органе. При первичном хирургическом вмешательстве с АИТ статистика травматизации составляет, по разным данным, от 0,5 до 23 % [27, 209]. В случае повторного хирургического вмешательства до 62 % увеличивается вероятность риска [209]. Эти показатели обусловлены наличием признаков неспецифического воспалительного перипроцесса в тканях, которые расположены рядом с железой. По этой причине визуализирование и выделение из участка манипуляций ВГН и околощитовидных желез на стороне поражения становится невозможным. Полная или частичная потеря голоса происходит, как правило, вследствие нарушений функции нерва с одной стороны. Также из-за этого могут возникнуть нарушения дыхания. При двусторонней травме нерва появляется угроза для жизни человека. В таком случае необходимым является выполнение трахеостомии.

Сложность профилактики повреждения ВГН обусловила внимание специалистов в этой проблеме. В качестве основного подхода при этом осуществляется выделение ВГН при хирургических вмешательствах на ЩЖ [5, 19]. В случае отсутствия визуализации травматизации нерва, его тракция ВГН может усугубить тяжесть повреждения, в результате чего возникаает парез ВГН. При механической тракции в зоне ВГН происходит изменение нервной проводимости со снижением амплитуды и увеличением латентности сигнала. Оценка этих показателей позволяет своевременного скорректировать выполнение вмешательств и способствует снижению частоты осложнений в послеоперационном периоде.

В настоящее время выделяют следующие способы нейромониторинга возвратного гортанного нерва: переменный и постоянный. Достичь постоянного контроля с помощью переменного мониторинга не представляется возможным, учитывая, что перерастяжение ВГН возможно в промежутках между стимуляциями [260].

Таким образом, относительно высокая частота пареза гортани при оперативном вмешательстве у пациентов с АИТ может быть обусловлена наличием

неспецифического воспалительного процесса в тканях, окружающих железу. Это в свою очередь затрудняет выделение и визуализацию ВГН и околощитовидных желез при оперативном вмешательстве на пораженном органе.

Оценены характеристики мониторинга у 85 пациентов с РЩЖ при наличии признаков АИТ, которым выполнялась ТЭ и ТЭ с ЦЛЭ. Полученные результаты подтвердили, что важнейшим преимуществом применения этого подхода при выполнении хирургического вмешательства на ЩЖ на фоне АИТ является возможность мониторинга функции ВГН во время мобилизации ЩЖ и выделения нерва. При этом показано, что интраоперационный нейромониторинг способствовал статистически значимому снижению длительности поиска этого нерва во время выполнения вмешательства.

В случае отсутствия восстановления сингала (LOS тип 1) при осуществлении плановой тотальной ТЭ рекомендуется выполнить этапную тиреоидэктомию и завершить операцию на стороне с LOS, то есть выполнить гемитиреоидэктомию. Не следует выполнять вмешательство на контралатеральной стороне, учитывая риск билатерального пареза, поскольку даже если нерв на этой стороне выглядит интактным, имеется риск субклинической травмы, приводящей к развитию декомпенсации в течение нескольких часов или суток). Через 24 ч выполняется послеоперационная ларингоскопия. Операцию на контралатеральной стороне необходимо провести через 6-12 месяцев после восстановления функции нерва на ранее оперированной стороне или адаптации к монопарезу.

Следующий этап работы был посвящен оценке частоты метастазирования рака щитовидной железы в центральную группу лимфоузлов шеи и определению необходимости удаления клетчатки этой зоны. Во всех случаях хирургические вмешательства на ЩЖ и лимфатическом аппарате шеи проводились с интраоперационной визуализацией возвратных гортанных нервов и паращитовидных желез. В группах исследования преобладали пациенты с высокодифференцированной папиллярной карциномой. В 2 раза более низкая, чем общестатистическая, частота фолликулярного РЩЖ была обусловлена трудностями дооперационной цитологической и интраоперационной срочной

гистологической диагностики этой патологии.

Установлено, что частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы шеи при высокодифференцированном РЩЖ высока и достигает 36,1 % при папиллярной и 12,2 % при фолликулярной карциноме и не зависит от размера опухоли. Частота внутриорганного метастазирования составляет соответственно 14,4 и 26,8 %.

Результаты проведенного исследования показали, что методом выбора хирургического лечения высокодифференцированного РЩЖ в зависимости от размеров узлов и цитологической характеристики опухоли должна быть либо гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия. При подтвержденном цитологическом анализе метастазирования в ЦЛУ операция должна сочетаться с выполнением либо ипси- или билатеральной шейной лимфаденэктомией. При подтвержденных метастазах в лимфоузлы необходимо выполнять тиреоидэктомию с ЦЛЭ. Учитывая, что при операциях при АИТ высоким является риск повреждения гортанных нервов, для снижения которого следует использовать нейромониторинг при выполнении вмешательств на ЩЖ.

Связь между Mts в ЛУ и МПКЩЖ остается спорной. Некоторые исследования показали, что мультифокальная опухоль приводит к увеличению частоты к Mts в ЦЛУ, но другие исследования не обнаружили разницы между однофокальной и мультифокальной опухолью ПРЩЖ [111, 261]. В настоящем исследовании мы обнаружили, что частота ТХ у пациентов с ПКЩЖ составила 36,3 %, а у пациентов с МПКЩЖ частота ТХ составила 55,1 %. Частота ТХ была выше среди пациентов с МПКЩЖ по сравнению с пациентами с ПКЩЖ.

Напротив, наше исследование показало, что МПКЩЖ встречается примерно в два раза чаще, чем ПКЩЖ у пациентов с ТХ, что позволяет предположить, что ТХ может предрасполагать развитие МПКЩЖ. Инвазия в капсулу железы отмечалась чаще чем Mts ЦЛУ у ПКЩЖ с ТХ. Однако размеры опухоли, возраст на момент постановки диагноза и частота Mts в латеральные лимфатические узлы при ПКЩЖ на фоне ТХ и без него были одинаковыми. Наше исследование показало, что АТ-ТПО менее 140 МЕ/мл предрасполагает возникновение

МПКЩЖ; таким образом уделялось больше внимания мультифокальным опухолям при гистологически доказанном ТХ и ПКЩЖ во время операции. Хотя ПКЩЖ, как правило, является вялотекущим заболеванием с благоприятным прогнозом, важно снизить риск рецидива и послеоперационных осложнений.

Оценка ряда характеристик (возраст на момент постановки диагноза, размер опухоли, экстратиреоидная инвазия, наличие метастазов) позволяет прогнозировать риск рецидива опухоли у пациентов после хирургического лечения. В последнее время нет однозначных клинических исследований, которые показали бы, предрасполагает ли ТХ пациентов к рецидиву рака. В нескольких статьях сообщалось, что наличие что ПКЩЖ на фоне ТХ связано с меньшим размером опухоли, меньшей инвазией опухоли, меньшей частотой Mts в ЛУ, менее выраженностью стадии TNM и лучшим прогнозом [217]. В других исследованиях сообщалось, что ПКЩЖ на фоне ТХ, с большей вероятностью будут двусторонней и мультифокальной, приводящий к более высокой частоте Mts в ЛУ.

Результаты нашего исследования показали, что частота Mts в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ была меньше, чем у пациентов без ТХ, при этом различия были более выраженными у пациентов с МПКЩЖ. Проведенный многофакторный анализ позволил установить, что наличие ТХ было статистически значимо ассоциировано с метастазированием в ЛЛУ у пациентов с МПКЩЖ, что указывало на сложное взаимодействие метастазов в ЛУ при ПКЩЖ и ТХ. Была рассчитана многомерная модель, включавшая такие факторы, как уровень АТ-ТПО, возраст, размер опухоли на момент постановки диагноза и мультифокальность опухоли.

В последние годы взаимосвязь РЩЖ и ТХ вызывала активный интерес исследователей, однако механизмы взаимосвязи между ними оставались неясными. В настоящее время появляются данные, свидетельствующие о потенциальной роли в этой ассоциации наличия мутации онкогена BRAF (Raf-киназа В-типа) V600E и рекомбинации RET/PTC (перестроенной во время трансфекции). Хотя RET/PTC-индуцированная передача сигналов клетками ЩЖ опосредуется через путь MAPK (митогенактивируемая протеинкиназа), было

признано, что мутация в гене BRAF является еще одной более вероятной причиной аберрантной активации, при этом наличие ТХ может являться активатором пути МАРК при развитии ПРЩЖ. В ряде исследований была продемонстрирована значимая связь мутации BRAF-V600E с Mts в ЛУ [262].

Некоторые авторы показали, что Mts в ЛУ сопровождались высокой распространенностью мутации V600E в гене BRAF [283]. Связь этой мутации с ТХ при Mts в ЛУ пациентов с ПКЩЖ остается неизвестной. Кроме того, в других исследованиях сообщалось, что гены CST6 (цистатин E/M) и CXCL14 (лиганд 14 хемокина (мотив C–X-C)), которые имеют сильную корреляцию с мутацией BRAF-V600E, были связаны с Mts в ЦЛУ у пациентов с ПРЩЖ. Тем не менее, до сих пор неизвестно, связаны ли эти гены и ТХ у пациентов с ПРЩЖ, является ли ТХ иммунным ответом на ПРЩЖ или просто случайным явлением.

ТХ является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием ЩЖ и тиреоидоспецифический иммунный ответ является одним из соответствующих патологических процессов [141].

В ряде работ была охарактеризована важнейшая роль иммунологических механизмов при ПКЩЖ [141, 204]. Ehlers M., Schott M. (2014) постулировали несколько возможных механизмов патогенеза РЩЖ на фоне АИТ. По мнению авторов, карцинома щитовидной железы развивается несмотря на иммунные реакции или вследствие их активации [141]. Следует отметить, что в последние годы активно обсуждается влияние лимфоцитарной инфильтрации в опухолевом узле, развивающемся на фоне АИТ, при этом считают, что популяции лимфоцитов в опухолевом микроокружении могут оказывать противоположные эффекты на прогрессию неоплазии. Противоопухолевый иммунитет реализуется преимущественно CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами, которые распознают опухолевые антигены в комплексе с главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I и осуществляют перфорин-гранзимовую цитотоксичность [188, 295].

Ключевые маркеры эффекторных клеток включают высокую экспрессию гранзима B (сериновая протеаза, активирующая каспазы), перфорина (формирует

поры в мембране клетки-мишени) и продукцию интерферона-(ИФН)-γ [218, 224, 343]. Последний обладает плейотропными противоопухолевыми эффектами, оказывает прямое антипролиферативное действие через активацию p53 и CDK-ингибиторов, вызывает усиление экспрессии MHC-I (что способствует повышению иммуногенности опухоли), активацию M1-макрофагов, антиангиогенный эффект. CD4+ Т-хелперы 1-го типа (Th1) играют координирующую роль, секретируя ИЛ-2 (стимулирует пролиферацию и выживание CTL), ИФН-γ (активация макрофагов), ФНО-α (прямая цитотоксичность) [66, 161].

NK-клетки (клетки-естественные киллеры) осуществляют MHC-независимое распознавание антигенов за счет естественной цитотоксичности ряда рецепторов NKp30/NKp44/NKp46). При РЩЖ опухолевые клетки экспрессируют стресс-индуцированные лиганды для NKG2D (MICA/MICB), что делает их мишенями для NK-опосредованного лизиса. M1-поляризованные макрофаги продуцируют провоспалительные медиаторы (ФНО-α, ИЛ-1β, -12, -23), активные формы кислорода и азота (NO через iNOS), обладающие цитотоксическими свойствами [238].

Проопухолевый/толерогенный иммунитет реализуется несколькими популяциями клеток. В частности, FoxP3+ Treg подавляют этот иммунитет за счет ряда механизмов: секреции противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и TGF-β (ингибируют функцию CTL и APCs), экспрессии CTLA-4 (конкурентное ингибирование костимуляции), потребление ИЛ-2 через высокоаффинный рецептор CD25 (лишение эффекторных клеток ростового фактора), прямой цитолиз эффекторных клеток, опосредованный гранзимом/перфорином [337].

Таким образом, АИТ в данном случае можно рассматривать в качестве «двунаправленного модификатора», который первоначально формирует мутагенную среду и инициирует неопластическую трансформацию (что, предположительно объясняет высокий риск и мультифокальность опухоли), затем активированные иммунокомпетентные клетки ограничивают активность опухоли, снижая ее способность к метастазированию. В итоге наблюдается своего рода последовательная смена патогенетической роли лимфоцитарной инфильтрации

ткани опухоли на фоне РЩЖ.

В рамках нашего исследования были проанализированы характеристики метастазирования в ЦЛУ у пациентов с МПКЩЖ, а также с влияние ТХ на метастазирование в ЦЛУ у пациентов с МПКЩЖ. Хотя в нескольких опубликованных исследованиях оценивалась связь между Mts в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ и ТХ, полученные нами данные также свидетельствуют о том, что у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ отмечается низкая вероятность метастазирования в ЦЛУ.

На заключительном этапе исследования было выполнено сравнение клинических исходов и анализ осложнений после геми- и тиреоидэктомии у пациентов с РЩЖ на фоне АИТ. Оценка размеров первичной опухоли показала, что значения этих показателей были статистически значимо больше в группе, где выполнялась ТЭ. Медиана размера первичной опухоли у пациентов, которым выполнена ГЭ, была статистически значимо ниже, чем у пациентов, перенесших ТЭ ($p < 0,001$). Частота выявления экстратиреоидной инвазии в группе пациентов, которым выполнялась ГЭ, составила 33,3 %, в то время как в группе больных, которым была проведена ТЭ, значение данного показателя было статистически значимо выше – 48,7 % ($p = 0,031$).

Оценка относительного количества пациентов с размером первичной опухоли более 0,5 см показала, что у пациентов с РЩЖ, которым выполнялись ТЭ, значение данного показателя составило 69,1 %, тогда как в группе больных, которым была выполнена ГЭ, было 61,1 %, при этом статистически значимых межгрупповых различий отмечено не было ($p = 0,238$).

Сравнение частоты выявления мультифокальной формы опухоли показало, что в группе, где выполнялась ТЭ, значение этого показателя было статистически значимо выше, чем в группе ГЭ, соответственно 24,7 % случаев и 11,1 % ($p = 0,021$). Не было выявлено статистически значимых различий по частоте выявления метастазов в лимфатические узлы шеи, значения показателя составил 29,2 % случай в группе ГЭ и 31,6 % случаев в группе ТЭ ($p = 0,107$).

Сравнение частоты послеоперационных осложнений в группах пациентов, в

зависимости от варианта выполненного вмешательства, показала отсутствие достоверных различий по частоте развития кровотечения/гематомы и пареза гортанного нерва. В то же время в группе пациентов, которым выполнялась ГЭ, не было случаев гипопаратиреоза, тогда как в группе ТЭ было 5,9 % подобных осложнений (p = 0,036). Общая частота осложнений в группе, где была произведена ТЭ, была статистически значимо выше, чем в группе пациентов, которым была произведена ГЭ, соответственно – 10,5 % и 2,8 % случаев (p = 0,047).

Изучение исходов хирургического лечения пациентов с раком щитовидной железы в зависимости от наличия аутоиммунного тиреоидита и объема хирургического вмешательства позволило установить следующее. В течение 5 лет наблюдения случаев летального исхода, вызванного онкологическим заболеванием, зафиксировано не было в обеих группах пациентов.

Анализ частоты рецидивов РЩЖ, развившихся за время 10-летнего периода наблюдения, показал, что у 4,2 % пациентов группы ГЭ и у 1,3 % пациентов группы ТЭ были диагностированы рецидивы. Таким образом, в группе пациентов, которым выполнялась ТЭ, частота рецидивов была несколько выше ниже, чем у пациентов, которым была произведена ГЭ, однако выявленные различия не достигали статистической значимости (p = 0,178). Различий по частоте развития рецидивов в зависимости от наличия или отсутствия АИТ при РЩЖ отмечено не было.

Медиана продолжительности безрецидивного периода была определена как интервал между 1-й операцией и выявлением структурного персистирующего/рецидивирующего заболевания. Значение этого показателя у пациентов, которым выполнялась ГЭ, составило 4,4 (2,3-6,2) года, тогда как медиана продолжительности безрецидивного периода в группе пациентов, которым выполнялась ТЭ, составила 5,7 (3,7-7,8) лет, однако выявленные различия не достигали статистической значимости (p = 0,104).

Сопоставление длительности безрецидивного периода после хирургического лечения РЩЖ показало, что у больных с ТХ, которым выполнялась ГЭ, величина этого параметра была на уровне 4,6 (2,5-6,6) года, у пациентов без тиреоидита значение показателя составило 4,1 (2,0-5,9) года (p > 0,05).

У пациентов с ТХ, которым была выполнена ТЭ, медиана продолжительности безрецидивного периода составила 5,3 (3,1-7,2) года, тогда как для больных с РЩЖ без признаков тиреоидита величина этого показателя была несколько выше - 6,1 (3,6-8,2) года, при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p = 0,223$). В группе ГЭ все 3 рецидива были выявлены в контралатеральной доле щитовидной железы. В группе ТЭ у одного пациента был рецидив в операционном ложе, у второго пациента рецидив был выявлен в латеральной группе шейных ЛУ. После подтверждения рецидива была выполнена ТЭ или боковая лимфодиссекция шеи.

Поиск значимых факторов риска метастазирования РЩЖ в ЦЛУ и ЛЛУ показал, что в отношении метастазирования в ЦЛУ таковыми являются: возраст пациента старше 45 лет; размер опухоли более 1 см и сниженный (относительно референтных значений) уровень АТ-ТПО менее 140 Ед/мл в плазме крови.

В отношении прогноза метастазирования опухоли в ЛЛУ значимыми факторами являются: наличие инвазии в капсулу, сниженный уровень АТ-ТПО менее 140 Ед/мл в плазме крови, наличие признаков ТХ ($p < 0,001$).

На основании результатов расчетов были построены ROC-кривые прогнозирования возникновения и метастазирования мультифокальной опухоли на основании оценки уровня антител к АТ-ТПО ЩЖ. Также были получены и проанализированы графики рабочих характеристик для прогнозирования Mts в ЛЛУ как у пациентов с РЩЖ, так и у пациентов с РЩЖ на фоне ТХ.

Сравнение клинических исходов и хирургических осложнений у пациентов с ПКЩЖ, возникшим на фоне АИТ, в зависимости от степени хирургического вмешательства с применением метода сопоставления индивидуальных факторов риска показало следующее. У большинства таких больных получены клинические результаты, что позволило сделать вывод о том, что гемитиреоидэктомия является оптимальным хирургическим вмешательством в случае, когда в предоперационном периоде не выявлены поражение обеих долей щитовидной железы и ЭИ в окружающие ткани.

Для пациентов с ПКЩЖ, которым показана ГЭ, необходимы

предоперационное и послеоперационное исследования в связи с высоким риском развития рецидива в контралатеральной доле щитовидной железы.

Известно, что частота рецидивов ПКЩЖ после лечения составляет менее 1 %, местный рецидив– 2-4 %, а отдаленный рецидив – 1-2 % [150, 340]. К прогностическим факторам рецидива у пациентов с ПКЩЖ относят возраст, большой размер первичной опухоли (>0,5 см), наличие экстратиреоидной инвазии, метастазов в шейные ЛУ и мультифокальную форму опухоли [273].

В рекомендациях Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA) отмечено, что ПКЩЖ имеет низкий риск рецидива. В исследовании Ito Y. (2014), в которое вошли 1235 пациентов с ПКЩЖ, в ходе 5-летнего наблюдения у 5 % больных выявлено увеличение размеров опухоли, у 1,5 % – развитие метастазов в ЛУ. В рекомендациях ATA указано, что при размере образования <1 см, отсутствии ЭИ и четких показаний для удаления контралатеральной доли щитовидной железы методом выбора считается гемитиреоидэктомия (ГЭ) [255]. Насколько нам известно, ни в одном исследовании не проводилось сравнение результатов ГЭ и ТЭ у пациентов с ПКЩЖ, возникшей на фоне АИТ, с аналогичными исходными клиническими и патологическими факторами риска развития рецидива. В рамках нашей работы были оценены клинические исходы и частота хирургических осложнений в зависимости от объема хирургического вмешательства. Сравнение результатов лечения после выполнения различных операций производилось с учетом индивидуальных факторов риска, включая возраст, пол, размер первичной опухоли, наличие ЭИ, мультифокальности опухоли и метастазирования в центральную (VI) зону шеи (pN1a). Общая частота рецидивов между группами статистически значимо не различалась ($p = 0,178$). При анализе локализации рецидивов установлено, что рецидивы в контралатеральной доле щитовидной железы отмечены только в группе гемитиреоидэктомии ($p = 0,01$).

Однако после операции наблюдались транзиторный и постоянный гипопаратиреоз.

Все рецидивы в группе гемитиреоидэктомии (3 наблюдения) выявлены в

контралатеральной доле щитовидной железы. При этом у данных пациентов не наблюдалось рецидива после ТЭ и метастазирования в ЛУ шеи. После исключения рецидива в контралатеральной доле ЩЖ достоверных различий по количеству рецидивов между группами ГЭ и ТЭ выявлено не было. Эти данные свидетельствуют о том, что ГЭ является оптимальным методом хирургического вмешательства для большинства пациентов с ПКЩЖ, у которых при предоперационном обследовании не выявлено метастазирование в шейные ЛУ.

Предоперационная и послеоперационная диагностика очень важна при выполнении ГЭ у больных ПКЩЖ. У большинства таких пациентов отмечаются отличные клинические результаты. Все больные с рецидивом заболевания смогли достичь стабилизации заболевания после повторной операции. Полученные данные соответствуют результатам, представленным в литературе [150, 273].

Средний возраст пациентов группы ТЭ был значительно выше, а средний размер первичной опухоли – значительно больше, чем у пациентов группы ГЭ ($p < 0,001$). Экстратиреоидная инвазия, мультифокальная форма опухоли и метастазирование в центральную группу ЛУ шеи (N1a) также более часто встречались у больных после ТЭ. Эти различия в исходных клинико-патологических особенностях между двумя группами были основным ограничением для соответствующего сравнения групп ГЭ и ТЭ.

В целом более расширенный хирургический подход, как правило, выбирается для пациентов с наличием большого количества факторов риска. В рамках нашего исследования использовался метод сопоставления индивидуальных факторов риска с клиническими исходами в зависимости от объема оперативного вмешательства. У пациентов группы ТЭ, в отличие от пациентов группы ГЭ, отсутствовал рецидив в контралатеральной доле щитовидной железы ($p = 0,01$). Однако достоверных различий по количеству рецидивов между группами ГЭ и ТЭ после исключения рецидивов в этой доле выявлено не было.

В ряде ретроспективных исследований было показано, что ТЭ может улучшить показатели выживаемости, снизить частоту развития рецидивов, контролировать уровень сывороточного ТГ. В то же время в ряде исследований

было показано, что клинические исходы после выполнения ГЭ не уступают исходам ТЭ. Исследование с использованием базы данных The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) не показало различий в показателях 10-летней общей выживаемости (90,8 % против 90,4 %) и 10-летней онкологической выживаемости (98,6 % против 96,8 %) между группами ГЭ и ТЭ. В связи с этим при выборе тактики хирургического лечения пациентов с ПКЩЖ низкого риска предпочтение стало отдаваться консервативным стратегиям, таким как ГЭ.

Большинство рецидивов в группе ГЭ развились в контралатеральной доле ЩЖ. Всем пациентам перед операцией выполнено УЗИ. Также при наличии подозрительных на злокачественные узлы в контралатеральной доле железы была проведена тонкоигольная аспирационная биопсия. Медиана продолжительности выявления рецидива составила 4,4 года. С учетом того, что мы регулярно наблюдали пациентов каждые 6-12 мес (проводили УЗИ шеи), рецидив был диагностирован своевременно. Согласно данным исследований других авторов, хирургические риски ТЭ значительно выше, чем ГЭ [339].

По результатам метаанализа было показано, что относительный риск кровоизлияния/гематомы после ТЭ составляет 2,6. У пациентов, которым была выполнена ТЭ, транзиторная (ОШ = 10,7) и постоянная (ОШ = 3,2) гипокальциемия и повреждение гортанного нерва (ОШ = 1,9) возникали чаще, чем у пациентов, перенесших ГЭ. Даже если операцию выполняют опытные хирурги, после ТЭ послеоперационные осложнения наблюдаются в большем числе случаев, чем после ГЭ [339]. С учетом того, что основными целями лечения пациентов с дифференцированным раком ЩЖ, возникшим на фоне АИТ, являются улучшение показателей выживаемости, снижение рецидива/персистенции, а также минимизация осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, необходимо четко определять показания к ГЭ и ТЭ [67].

В данном контексте, опираясь на практические результаты и теоретическую базу проведенного нами исследования, можно сделать следующие выводы: дифференцированный рак щитовидной железы, сочетающийся с АИТ, хорошо

поддается хирургическому лечению, при котором отмечена 100 % выживаемость при выполнении рекомендаций пациентами после оперативного лечения.

ТЭ при наличии злокачественного роста на фоне или в сочетании с хроническим аутоиммунным процессом является методом выбора. При узловой форме АИТ с наличием факторов трансформации в РЩЖ – методом выбора при проведении хирургического вмешательства является ТЭ с ЦЛЭ при подтвержденном цитологическом анализе метастазирования в 6 зону шеи и в зависимости от этого определяется объем оперативного вмешательства. При одностороннем поражении органа и наличии высоко дифференцированной опухоли достаточно адекватным хирургическим объемом вмешательства следует считать ГЭ со срочным гистологическим исследованием во время операции. Дозы тиреоидной терапии в послеоперационном периоде не имеют принципиального значения при радикальном хирургическом вмешательстве, хотя предпочтительным вариантом терапии у пациентов с ВДРЩЖ следует считать супрессивную терапию.

Установлено, что для большинства дифференцированных опухолей на фоне АИТ, возможно наличие так называемой «скрытой» формы. Это условный термин, обозначающий отсутствие узла в ЩЖ при наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при физикальном осмотре больного (в ряде случаев первичный очаг удается обнаружить только при послойном гистологическом исследовании удаленной ткани ЩЖ). Обнаружение опухолевых узлов на боковой поверхности шеи, особенно в ее верхних отделах при непальпируемой первичной опухоли, представляет значительные трудности для постановки не только клинического диагноза медуллярного рака, но и РЩЖ. Причиной этому может быть отсутствие характерных для этой формы опухоли симптомов и сходство по цитологической картине с хемодектомой, параганглиомой, карциноидом.

Следует отметить, что тактика лечения больных с доброкачественными узловыми образованиями в отделении эндокринной хирургии в последние десятилетия была кардинально пересмотрена. Наряду с жестким ограничением показаний к оперативному лечению, существенно изменились объемы

вмешательств – произошел полный отказ от экономных резекций ЩЖ, методом выбора хирургического лечения одиночных узловых образований стала ГЭ с удалением перешейка.

Наиболее распространенной формой РЩЖ явился высокодифференцированный рак. Более 98 % пациентов, прооперированных по поводу ЗНО, имели папиллярный и фолликулярный рак.

К настоящему времени оперативные вмешательства на лимфатических узлах шеи проводятся у 28 % пациентов с РЩЖ. ГЭ выполняется в настоящее время только при одиночных фолликулярных опухолях, а также в узлах при подтвержденной по данным ТАБ ВДРЩЖ до 4 см.

Изменилась хирургическая тактика и при диффузном токсическом зобе (болезнь Грейвса). Ранее выполнялись предельно субтотальные резекции, не имеющие преимуществ перед ТЭ, как было установлено в процессе наблюдения за пациентами. В настоящее время ТЭ рассматривается нами как метод выбора лечения болезни Грейвса. Проведенное нами исследование показало, что наличие ТХ сопровождается снижением риска метастазирования в лимфоузлы даже у пациентов с МПКЩЖ.

Полученные результаты позволили нам разработать ряд алгоритмов, позволяющих осуществлять выбор тактики хирургического лечения ЗНО ЩЖ при наличии других, неопухолевых патологических процессов в ткани органа – АИТ, тиреотоксикоза. Так, сформулирован алгоритм предоперационного обследования и выбора тактики лечения пациентов с наличием узлов в ЩЖ на фоне АИТ (Рисунок 7.1).

Алгоритм включает выполнение ТАБ под контролем УЗИ, молекулярно-генетическое тестирование пунктата и оценку гормонального статуса таких пациентов, в частности определение уровня АТ-ТПО. Помимо АТ-ТПО определяли состояние гипотиреоза у пациента и в качестве предоперационной подготовки проводили коррекцию гормонального фона, проводили заместительную терапию при высоких показателях ТТГ, сниженных сТ4, снижая и добиваясь состояния компенсированного клинического гипотиреоза легкой формы

или эутиреоза. По результатам цитологического исследования определяют наличие одной из форм дифференцированного РЩЖ: папиллярный или фолликулярный с локализацией в какой-либо одной из долей и/или перешейке. Дифференцируют пациентов в зависимости от выявленного уровня АТ-ТПО, наличия мультифокальности опухоли, BRAF -мутации и инвазии капсулы.

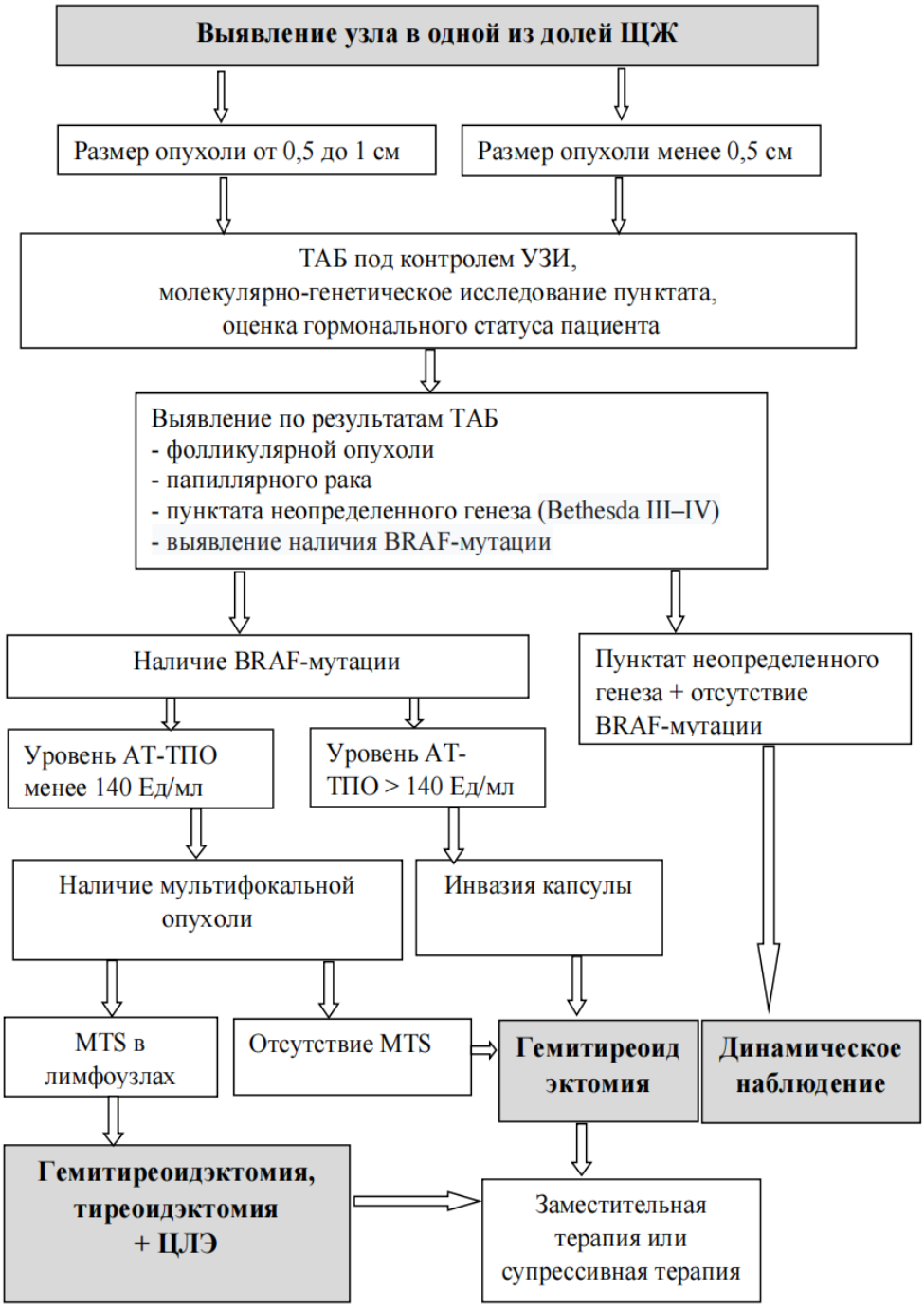


Рисунок 7.1 – Алгоритм дооперационного определения тактики лечения при выявлении узла в одной из долей щитовидной железы у пациента с АИТ

При концентрации АТ-ТПО < 140 Ед/мл и наличии мультифокальности опухоли в зависимости от наличия метастазов в лимфоузлы выполняют ГЭ (в случае отсутствия метастазов) или ГЭ с ипсилатеральной ЦЛЭ (при наличии метастазов). После хирургического лечения пациентам проводится заместительная или супрессивная терапия.

В случае выявления повышенного уровня АТ-ТПО > 140 Ед/мл и инвазии опухоли в капсулу выполняется ГЭ, в дальнейшем пациентам также проводится заместительная или супрессивная терапия.

Применение подобного подхода позволяет определить планируемый исход и оптимальный объем операции при ВДРЩЖ в сочетании АИТ.

При пунктате неопределенного генеза и отсутствии мутации V600E в гене BRAF оперативное лечение не проводится, осуществляется динамическое наблюдение пациентов. Следует учитывать, что при АИТ с узлообразованием возникает диагностическая дилемма: хроническое воспаление может маскировать малигнизацию, а BRAF-статус влияет на тактику лечения. При этом следует учитывать, что при сочетании V600E в гене BRAF и АИТ прогноз определяется мутационным статусом, а не фоновым АИТ.

Прогностическое значение этого признака определяется тем, что BRAF-позитивные опухоли при АИТ демонстрируют:

- более высокую частоту экстратиреоидной инвазии – до 35 % vs 18 % при BRAF-негативных;

- лимфогенное метастазирование: BRAF+ увеличивает риск метастазов N1 в 2,1 раза;

- мультифокальность: мутация V600E в гене BRAF ассоциирована с многоузловым поражением (47 % vs 28 %, $p < 0,05$) [88, 117].

Полученные результаты позволили нам также сформулировать алгоритм дооперационного определения объема хирургического лечения ВДРЩЖ с узлообразованием (Рисунок 7.2).

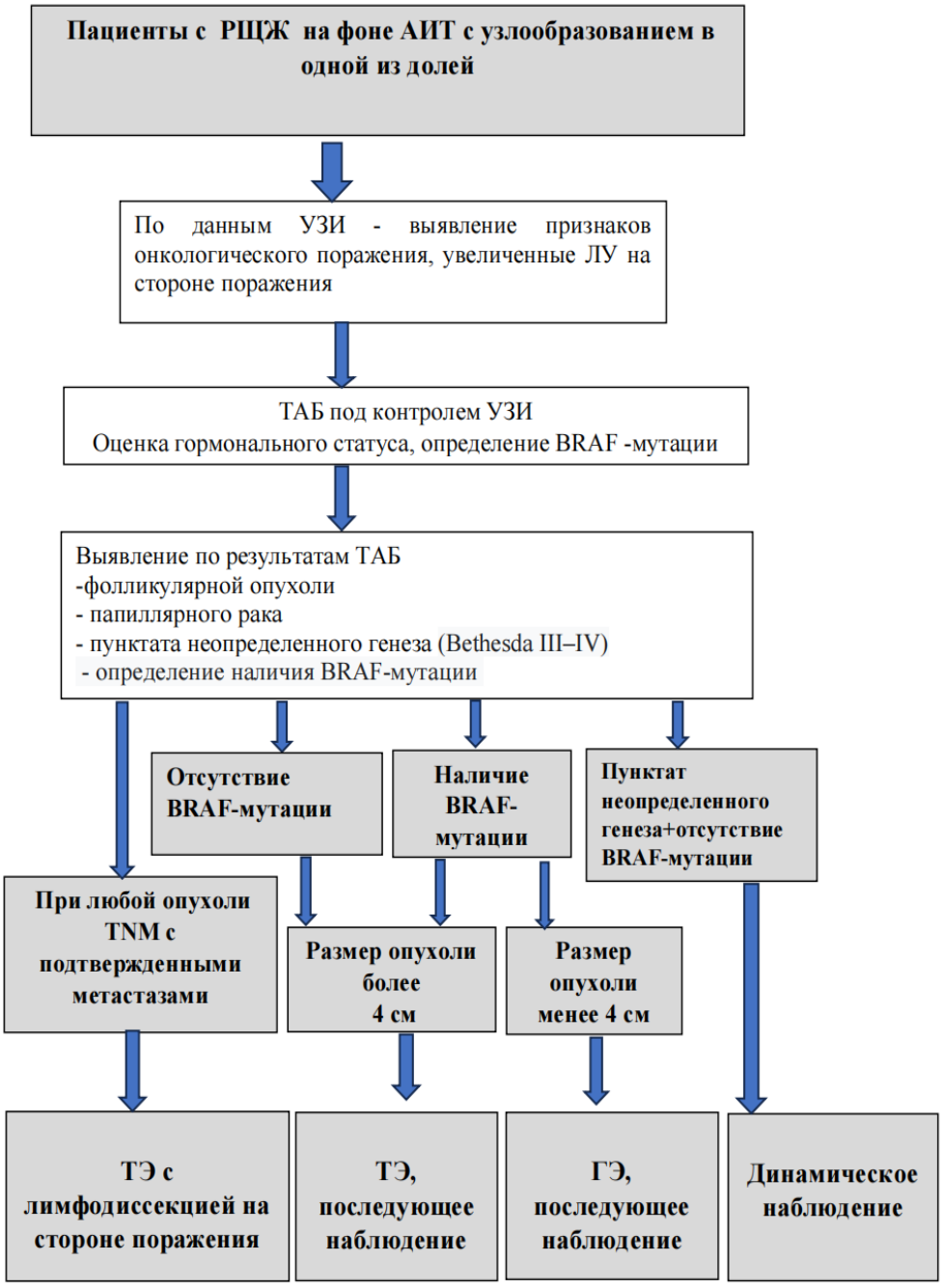


Рисунок 7.2 – Алгоритм выбора лечебной тактики при дифференцированном РЩЖ в сочетании с АИТ с узлообразованием

Алгоритм включает выполнение ТАБ под контролем УЗИ перед оперативным вмешательством, цитологическое исследования биоптата. По результатам этого исследования устанавливается одна из форм дифференцированного РЩЖ: папиллярный или фолликулярный с локализацией в какой-либо одной из долей и/или перешейке. Также учитывают наличие УЗИ-

признаков РЩЖ (неровность контуров железы, усиленная гиперваскуляризация и увеличение лимфоузлов на стороне поражения). При выявлении метастазов независимо от стадии опухоли (по TNM) выполняют ТЭ с лимфодиссекцией на стороне поражения. При выборе тактики хирургического лечения оценивают размеры опухоли: при размере узла < 4 см^3 - выполняют гемитиреоидэктомию, при объеме > 4 см^3 - тиреоидэктомия. В отличие от вышеприведенного алгоритма в данном случае при оперативном вмешательстве рассматриваются узловые образования от 2 до 4 см в компенсированном состоянии без предоперационной подготовки по стандартной методике. При этом необходимо учитывать, что тиреоидэктомия должна выполняться в 2 этапа, учитывая аутоиммунно измененную ткань щитовидной железы.

При наличии выявлении по результатам ТАБ ПР, ФО и наличии мутации V600E в гене BRAF в случае размера опухоли более 4 см выполняется ТЭ с последующим наблюдением, а при размере опухоли менее 4 см осуществляется ГЭ. При отсутствии этой мутации в пунктате неопределенного генеза операция не выполняется, проводится динамическое наблюдение.

При АИТ с узлообразованием BRAF-тестирование позволяет решать ряд задач:

- предоперационная диагностика: дифференциация доброкачественных узлов от злокачественных при неопределенной цитологии (Bethesda III–IV);

- прогностическая стратификация: наличие мутации V600E в гене BRAF ассоциировано с агрессивным течением заболевания;

- планирование объема операции: влияние на выбор между гемитиреоидэктомией и тиреоидэктомией + лимфодиссекция [69, 220].

Также разработан алгоритм хирургического лечения пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от наличия узлов в ЩЖ (Рисунок 7.3).

Пациентам выполняют УЗИ щитовидной железы. При выявлении узлов в железе у пациентов с БГ выполняют ТАБ под контролем УЗИ, цитологическое исследование, оценивают гормональный фон и молекулярно-генетическое тестирование, при отсутствии узлов – производят оценку концентрации АТ-

ТПО и АТ к рТГ.

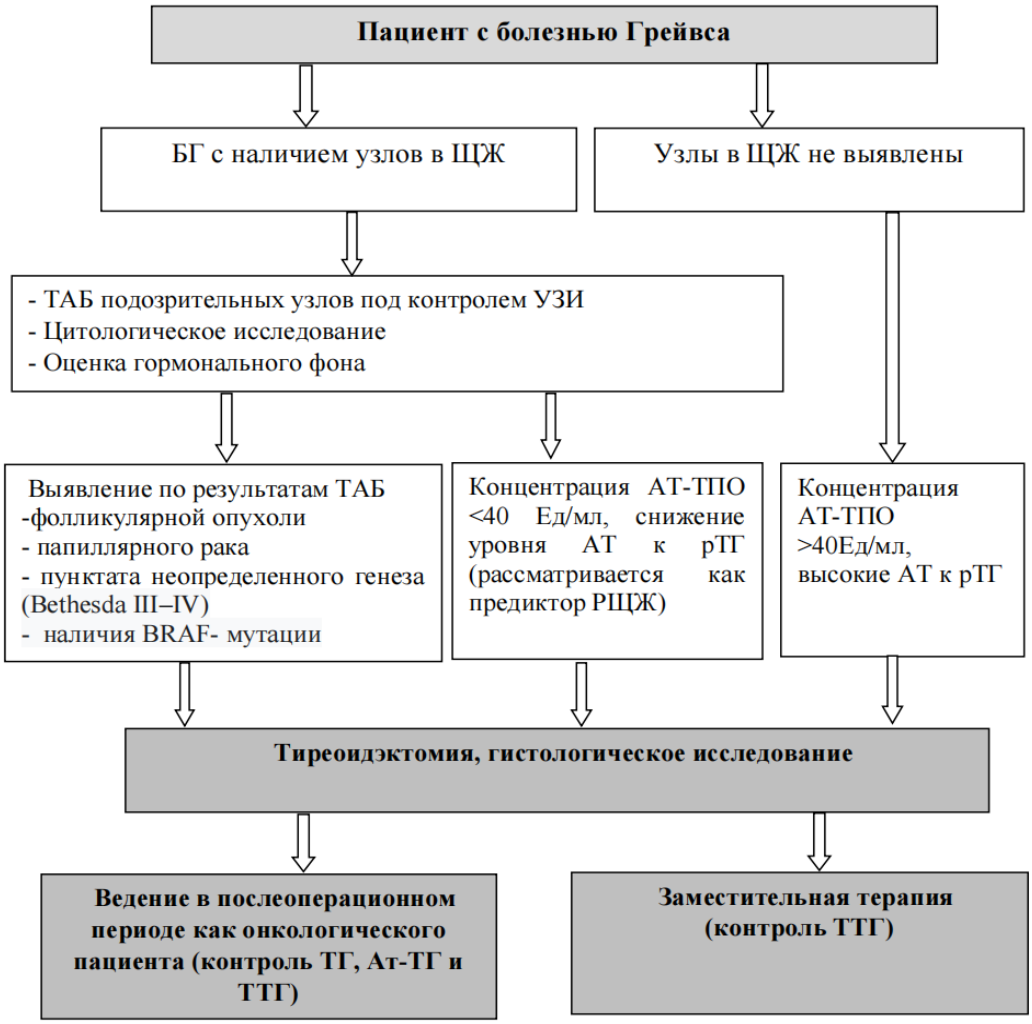


Рисунок 7.3 – Алгоритм выбора тактики лечения РЩЖ при болезни Грейвса

Следует учитывать, что при болезни Грейвса ситуация осложняется следующими факторами:

- наличием воспалительных изменений паренхимы, которые могут быть квалифицирован как клеточная атипия;

- гиперплазия фолликулярного эпителия, обусловливающая сложность интерпретации результатов гистологического исследования;

- риск ложноположительных цитологических заключений.

По результатам цитологического исследования может быть выявлено наличие опухоли (папиллярный или фолликулярный), при этом в случае снижения концентрации АТ-ТПО ниже 40 Ед/мл и снижение уровня АТ к рТГ следует

рассматривать в качестве предиктора РЩЖ. В этих случаях выполняется тиреоидэктомия с последующим гистологическим исследованием, в дальнейшем проводится наблюдение и ведение пациента по онкологическим стандартам (Наблюдение в течение 5-ти лет, с целью исключения метастазирования в регионарные лимфоузлы, контроль ТГ и антител к ТГ, УЗИ шеи и регионарных лимфоузлов).

Пациенту без узловых образований в ЩЖ при концентрации АТ-ТПО выше 40 Ед/мл и повышенном уровне АТ к рТГ выполняется оперативное лечение – тиреоидэктомия с последующим гистологическим исследованием, в дальнейшем проводится заместительная терапия.

Аутоиммунные тиреопатии (тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса) являются наиболее распространенными аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. Заболеваемость ТХ составляет примерно 2 % в общей популяции населения. Взаимосвязь между ЗНО ЩЖ и ТХ до настоящего времени дискутируется. Хотя в некоторых клинических исследованиях сообщалось о положительной корреляции между ТХ и ПКЩЖ, иммунологические механизмы этой связи остаются неизвестными.

Мультифокальность опухоли часто отмечается у пациентов с ПКЩЖ. При этом несмотря на то, что для диагностики ПКЩЖ используются УЗИ высокого разрешения и ТАБ, некоторые небольшие очаги опухоли часто обнаруживаются только после выполнения ТЭ. В целом связь метастазирования в ЛУ при РЩЖ на фоне аутоиммунной патологии ЩЖ до конца не изучена, хотя клинико-патологические факторы при карциноме ЩЖ на фоне ТХ исследовались, но прогностическая значимость ТХ при МПКЩЖ остается до конца не выясненной. Неизвестно, является ли сочетание ТХ со злокачественными опухолями ЩЖ фактором благоприятного прогноза или это лишь совпадение. Поэтому целесообразным представляется проведение исследований по оценке влияния ТХ на течение РЩЖ, метастазирование и исходы у пациентов с ПКЩЖ и МПКЩЖ.

Анализ клинической картины рака в сочетании с аутоиммунным компонентом показал, что большинство больных предъявляли жалобы на

незначительный дискомфорт в области шеи, дисфагию, наличие слабости, апатии, «сниженный интерес к жизни». При небольших очаговых образованиях какого-либо жизненного дискомфорта пациенты не ощущали.

Обнаруженные узлы, как правило, были как случайная находка, которая в дальнейшем требовала клинической, цитологической и лабораторной интерпретации, за исключением крупных очаговых образований, которые требовали наличия радикальных мер. Не выявлено существенных различий в длительности существования узлов в ЩЖ в зависимости как от наличия сопутствующего аутоиммунного процесса, так и от степени его выраженности. Пациенты же с БГ находились под контролем у эндокринолога, которым была назначена тиреостатическая терапия с коррекцией сердечной деятельности, а также сопутствующих заболеваний, которые были диагностированы в процессе подготовки к оперативному лечению данной категории пациентов.

В процессе обследования и подготовки пациентов уделяли внимание состоянию сердечно-сосудистой системы пациентов в связи с риском развития «тиреотоксического криза», который невозможно купировать, чтобы стабилизировать пациента во время операции, что в свою очередь сопровождается риском летального исхода. Также в состоянии глубокого гипотиреоза пациентов старались предварительно компенсировать назначением заместительной терапии (препаратов левотироксина), добиваясь таким образом состояния эутиреоза или легкого гипотиреоза.

На оперативное лечение больные были направлены эндокринологами после соответствующего дообследования в связи с наличием зоба больших размеров, вызывающего компрессию органов шеи после очередного планового УЗИ или повторно выполненной ТАБ при подозрении на опухоль или быстрорастущий узел.

Злокачественные опухоли ЩЖ на фоне АИТ были представлены папиллярным раком в 40,6 случаях, фолликулярным – в 27,7 %, фолликулярным вариантом папиллярного ракоа – в 26,7 %, раком из В-клеток – 1 %, недифференцированным раком – 1 %, лимфомой щитовидной железы – 1 % и медуллярным раком – в 2 % случаях.

Не выявлено существенных различий по длительности существования узлов в ЩЖ в зависимости, как от наличия сопутствующего аутоиммунного процесса, так и от степени его выраженности. На первый взгляд, большая частота микрокарцином служит прогностически благоприятным фактором, ведь почти всегда это рак I стадии, 5-летняя выживаемость при котором составляет 95 %. С другой стороны, высокая частота микрокарцином является причиной диагностических ошибок на всех уровнях диагностики. Это в свою очередь приводит к неадекватному лечению, как хирургическому, так и гормональному, а высокодифференцированный рак, согласно теории опухолевой прогрессии, постепенно может анаплазировать, приобретая черты агрессивной опухоли, вплоть до низкодифференцированного рака или анапластического рака. Развитие рецидивов после неадекватного хирургического лечения является прогностически неблагоприятным. Отсутствие назначения показанной супрессивной гормонотерапии в случаях недиагностированных микрокарцином на фоне АИТ с хронической гиперпродукцией ТТГ может стимулировать быстрый рост опухоли, гематогенное и лимфогенное метастазирование. Это наблюдение позволяет предположить, что поскольку при стандартном гистологическом исследовании ткани ЩЖ при отсутствии узловых образований разрезы ткани на блоки следует производить через каждые 5 мм, при этом препараты для гистологического исследования практически отбираются слепым методом, – все это обусловливает высокой риск невыявления микрокарциномы.

Учитывая частоту микрокарцином при АИТ и возможную локализацию их вне ткани макроскопически определяемых узлов, экономные резекции щитовидной железы при данной патологии недопустимы. Вместе с тем высокая частота микрокарцином не является основанием для выполнения тиреоидэктомии всем пациентам: при верифицированной опухоли одной доли без экстратиреоидной инвазии и без поражения контралатеральной доли объёмом выбора остаётся гемитиреоидэктомия, тогда как тиреоидэктомия показана при мультифокальном росте, макроскопических признаках тиреоидита с рубцово-спаёчным перипроцессом, снижении концентрации антител к тиреопероксидазе ниже 140

Ед/мл, метастазировании в центральную зону и экстратиреоидном распространении опухоли.

При выполнении вмешательства по поводу неверифицированной опухоли малых размеров с локализацией в одной доле железы методом выбора может быть выполнения ГЭ с перешейком с определением мультифокальности опухолевого процесса и в дальнейшем определении тактики ведения и лечения пациента с возможным выполнением 2-го этапа лечения (тиреоидэктомия).

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что значение АТ-ТПО, BRAF+ мутации позволяет прогнозировать риск возникновения мультифокальных опухолей у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ и оценивать риск прогнозирования метастазов в ЦЛУ. Также эта модель была применена в клинической практике.

Был выполнен анализ результатов хирургического лечения РЩЖ в сочетании с АИТ с применением нейромониторинга функции нервов гортани и выявлением потенциальных рисков осложнений после хирургического вмешательства на аутоиммунно измененном органе. Относительно высокая частота пареза гортани при оперативном вмешательстве у пациентов с АИТ может быть обусловлена наличием неспецифического воспалительного процесса в тканях, окружающих железу. Это в свою очередь затрудняет выделение и визуализацию ВГН и околощитовидных желез при оперативном вмешательстве на пораженном органе.

По результатам исследования разработана количественная прогностическая шкала (номограмма), представленная в Приложении, позволяющая осуществлять расчет индивидуального уровня риска метастазирования РЩЖ и определять тактику хирургического лечения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Сопоставление предложенной нами номограммы со шкалами ATA и MACIS показало, следующие основные отличия.

Шкала MACIS (Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size), разработанная в клинике Mayo в 1993 г. как прогностическая модель для оценки смертности при папиллярном и фолликулярном РЩЖ представляет формулу, учитывающую если возраст пациентов, размер опухоли, наличие местной инвазии

и отдаленных метастазов. Однако эта шкала не позволяет прогнозировать развитие рецидива ЗНО ЩЖ.

Шкала ATA 2015 - категориальная шкала, позволяющая оценить риск рецидива (структурный или биохимический), разделяя уровни риска на низкий (1-3 %), промежуточный (3-20 %) и высокий (> 20%) на основе гистологических характеристик опухоли, статуса лимфоузлов и наличия отдаленных метастазов. Использование данного подхода не дает возможность осуществления количественной оценки риска.

В то же время предложенная нами номограмма интегрирует наличие ряда клинико-патологических факторов, результаты оценки молекулярных маркеров (BRAF) и иммунологические показатели (АТ-ТПО, клинический АИТ), что позволяет осуществлять количественную оценку риска рецидивов опухоли.

Кроме того, преимущество номограммы является учет «протективного» эффекта АИТ при ЗНО щитовидной железы. Это обусловлено интеграцией АИТ как модификатора риска через отрицательные баллы в разработанную шкалу оценки риска рецидива.

В то же время шкала MACIS игнорирует наличие фоновой патологии ЩЖ, не учитывает показатели иммунного статуса или выраженность воспаления в тканях железы. Следует отметить, что в рамках шкалы ATA 2015 упоминается, что наличие лимфоцитарного тиреоидита в гистологическом заключении может быть благоприятным фактором, однако этот феномен не включен в обязательные критерии стратификации и не позволяет осуществить количественную оценку эффекта наличия фонового заболевания.

Еще одним преимуществом разработанной номограммы является интеграция в нее молекулярных маркеров, тогда как в рамках MACIS эти показатели не учтены, а в ATA учитываются частично. Это объясняется разработкой MACIS до эры молекулярной медицины (1993 г.), когда роль BRAF V600E еще не была известна (мутация описана в 2003 г.), а клиническая значимость TERT-промотера была установлена в 2013-2014 гг.

В ATA 2015 упоминается BRAF V600E как фактор, свидетельствующий о

наличии промежуточного риска при мультифокальной опухоли размером <4 см с экстратиреоидной инвазией и метастазированием в лимфоузлы (N1). Однако эта рекомендация не интегрирована в систему стратификации, а мутации TERT-промотера в нее не включены.

В то же время разработанная нами номограмма системно интегрирует молекулярные маркеры с дифференцированными весами в зависимости от агрессивности опухоли: наличие BRAF - мутации в гене V600E +2 балла, BRAF V600E присутствует у 45-60 % папиллярных раков и ассоциирован с экстратиреоидной инвазией (ОШ = 2,1), лимфогенным метастазированием (ОШ = 1,7), рецидивом (ОШ = 1,9). Но клинический эффект умеренный – повышение абсолютного риска рецидива примерно на 5-7 %, отсюда вес +2 балла.

Следующим преимуществом разработанного подхода является возможность прогноза летальности при РЩЖ. Следует отметить, что использование MACIS позволяет предсказывать причинно-специфическую смертность вследствие РЩЖ в течение 20-летнего периода. Однако известно, что при ВДРЩЖ общая 10-летняя выживаемость составляет 95%, в связи с чем использование смертности как единственной конечной точки обусловливает недостаточную чувствительность данной шкалы в отношении принятия текущих клинических решений. Более важным представляется именно прогноз рецидивирования опухоли, что требуем выполнения повторных вмешательств, проведения радиойодтерапии, длительной супрессивной терапии.

Кроме того, использование шкал MACIS и ATA позволяет определить риск однократно после операции на основе интраоперационных данных и по результатам окончательного гистологического исследования, при этом дальнейшая корректировка прогноза не предусмотрена. В то же время предложенная нами номограмма позволяет осуществлять пересчет уровня количественной оценки по мере накопления информации на нескольких временных точках: до операции, интраоперационно и после выполнения операции. При этом важнейшим аспектом отличием является возможность принятия решения об объеме резекции железы (тотальная тиреоидэктомия vs гемитиреоидэктомия) и лимфодиссекции

(профилактическая центральная, ипсилатеральная боковая, билатеральная).

Клинический пример демонстрирует различия использование вышеохарактеризованных систем прогнозирования.

Женщина, 52 года.

Диагноз: ПРЩЖ с узлом 24 мм с минимальной экстратиреоидной инвазией, 7 метастазов в центральные лимфоузлы (максимальный размер 8 мм), BRAF V600E+, выраженный АИТ, уровень АТ-ТПО 920 МЕ/мл, высокая плотность CD8+ TILs (145 клеток/в поле зрения), полная R0-резекция.

Расчет по MACIS: 0.08×52 + 0.3×2.4 + 0 (полная резекция) + 1 (минимальная инвазия) + 0 (нет отдаленных метастазов) = 4.16 + 0.72 + 1 = 5.88 баллов. Это низкий риск с 20-летним прогнозом смертности 1%. Результаты оценки позволяют квалифицировать прогноз как благоприятный, что основано на молодом возрасте и небольшом размере опухоли.

Согласно АТА- классификации: ПРЩЖ с экстратиреоидной инвазией и >5 метастазов в лимфоузлах характеризуется промежуточным риском (3-20 % вероятность рецидива). АТА рекомендует рассмотреть проведение радиойодтерапии 100-150 мКи.

Использование предложенной нами номограммы позволяет дать следующую оценку: размер 2–4 см +2 балла, экстратиреоидная инвазия +1 балл, N1a с 5-10 метастазами +2, BRAF+ +2 балла, всего +7 баллов. Отрицательные значения дают: наличие клинически подтвержденного АИТ -2 балла, уровень АТ-ТПО >500 еще -2 балла, высокая плотность TILs -2 балла.

Итоговая оценка: 7-6=+1 балл, что свидетельствует о средне-низком риске с прогнозом 10-летней безрецидивной выживаемости 92-95%. Использование номограммы позволяет отказаться от проведения РЙТ или снизить дозу облучения до 75 мКи при послеоперационном уровне тиреоглобулина <0,5 нг/мл.

Номограмма является инструментом предоперационной оценки и на данном этапе представляет собой модель, требующую внешней проспективной валидации. Мы сознательно не заявляем её как окончательный клинический инструмент: для этого необходима валидация на независимой когорте, в том числе в другом центре,

которая запланирована как направление дальнейшей работы. Номограмма предназначена для структурирования решения, а не для его замены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили определить сходство и различия РЩЖ на фоне АИТ и без признаков аутоиммунной патологии, связанные с патогенезом, клиникой, диагностикой и лечением заболевания:

— на фоне АИТ чаще выявляется папиллярный рак (60,9 %), реже – фолликулярный рак (21,9 %), рак из В-клеток (около 4,8 %), в отдельных случаях - низкодифференцированный рак, лимфома щитовидной железы и плазмоцитома;

— отличие морфологических характеристик проявляется в наличии большого количества микрокарцином (опухолей размером менее 1 см), мультифокальных форм при РЩЖ на фоне АИТ по сравнению с РЩЖ без аутоиммунной патологии.

Сопутствующий аутоиммунный тиреоидит не модифицирует ультразвуковые признаки злокачественного узла щитовидной железы, однако существенно влияет на процесс его диагностики.

Типичные для АИТ диффузные изменения – гипоэхогенность, неоднородность структуры и формирование псевдоузлов – создают неблагоприятный «ультразвуковой фон». Это затрудняет обнаружение опухолевого очага и оценку его характеристик, несмотря на наличие стандартных признаков злокачественности.

Общие особенности РЩЖ:

— типы опухолей: включает папиллярный, фолликулярный, медуллярный, анапластический и другие виды рака, каждый из которых имеет свои особенности;

— факторы риска: недостаток йода, ионизирующее излучение, генетическая предрасположенность, гиперплазия ткани органа на фоне хронического недостатка йода;

— диагностика: для подтверждения диагноза используются цитологическое исследование пунктатов ЩЖ, молекулярно-генетическое исследование (определения мутации V600E в гене BRAF) на дооперационном этапе

и плановое патологоанатомическое исследование операционного материала – на послеоперационном;

— лечение включает хирургическое вмешательство, применение радиоактивного йода, гормональную терапию, химиотерапию, лучевую и таргетную терапию. Выбор тактики зависит от типа злокачественной опухоли, стадии заболевания и общего состояния пациента.

Таким образом, ключевым отличием рака щитовидной железы на фоне АИТ выступает не морфология узла, а фоновые изменения паренхимы. Они маскируют опухолевый процесс и повышают риск диагностических ошибок при изолированном использовании ультразвукового метода.

Это подчёркивает необходимость комплексной диагностики – сочетания УЗИ с тонкоигольной аспирационной биопсией, лабораторными маркерами, а также показателей моллекулярно-генетического исследования – для достоверного выявления рака щитовидной железы у пациентов с сопутствующим АИТ.

Пациенты с АИТ и узловыми образованиями должны находиться под регулярным наблюдением. При этом необходимо учитывать возможность развития рака – как при постановке диагноза, так и во время наблюдения. Для повышения эффективности диагностики и выбора тактики лечения необходимо комплексное эндокринологическое и онкологическое обследование данного контингента пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости учета в клинической практике отличий РЩЖ на фоне АИТ и злокачественного новообразования при отсутствии признаков аутоиммунного поражения щитовидной железы. Выявление признаков аутоиммунного поражения ЩЖ по данным АИТ определяет дальнейшую тактику обследования и лечения пациента. В частности, при узловой форме АИТ с тиреотоксикозом обязательным является выполнение ТАБ и оценка гормонального фона, в первую очередь уровней сТ3, АТ -ТПО и АТ к рТГ.

Таким образом, по результатам проведенного исследования:

— охарактеризованы особенности клинических проявлений злокачественных новообразований ЩЖ при наличии АИТ и отсутствии

аутоиммунного поражения железы;

— разработана и обоснована программа «маршрутизации» пациентов с РЩЖ на фоне АИТ, в частности:

— обоснована необходимость углубленного пред- и послеоперационного обследования и наблюдения данного контингента больных;

— разработаны предложения об оптимизации объема оперативного вмешательства при ВДРЩЖ в сочетании с АИТ;

— создана количественная модель прогнозирования метастазов в ЦЛУ (N1), на основании которой разработана номограмма расчета индивидуального уровня риска метастазирования РЩЖ на фоне ТХ, позволяющая осуществлять выбор тактики хирургического лечения и дальнейшего послеоперационного ведения пациента;

— определены факторы риска рецидива опухоли при органосохраняющих операциях на ЩЖ у пациентов с АИТ.

Следует отметить, что, по нашему мнению, будущие исследования должны быть направлены на дальнейшее изучение механизмов, лежащих в основе развития АИТ и РЩЖ, а также молекулярных и клеточных взаимодействий клеток ЩЖ с иммунными в норме и при патологии. Кроме того, необходимо провести полноценный, всесторонний анализ факторов, способных влиять на возникновение и течение этих заболеваний, в том числе факторов окружающей среды, образа жизни и генетической предрасположенности.

Результаты настоящего исследования диктуют необходимость повышения уровня осведомленности клинических специалистов о сложности и многогранности патологии щитовидной железы.

ВЫВОДЫ

1. Значения диагностических характеристик срочного интраоперационного гистологического, цитологического и молекулярно-генетического исследований при узловых образованиях щитовидной железы составляют соответственно: чувствительность 52,0%, 75,0% и 89,2%, специфичность – 100,0 %, 95,9 % и 92,9 %, диагностическая ценность – 81,0 %, 88,0 % и 91,1%, положительная прогностическая ценность – 100 %, 89,0 % и 84,6%, отрицательная прогностическая ценность – 85,6 %, 98,3 % и 95,2%.

2. Независимыми предикторами возникновения опухоли у пациентов с болезнью Грейвса являются наличие узлов в ЩЖ (ОШ = 3,00; p = 0,012), более низкие уровни (относительно референтных значений) АТ к рТГ (ОШ=1,41; p = 0,034) и АТ-ТПО (ОШ=2,68; p < 0,001). При этом в случае снижения концентрации АТ-ТПО ниже 40 Ед/мл и снижение уровня АТ к рТГ ниже 2,02 МЕ/л следует рассматривать в качестве предиктора РЩЖ.

3. Независимыми факторами риска метастазирования папиллярного рака щитовидной железы при АИТ в ЦЛУ являются: возраст ≥45 лет (ОШ = 2,050; p < 0,001), размер опухоли >1 см (ОШ = 2,708; p < 0,001) и снижение (относительно референтных значений) концентрации АТ-ТПО (ОШ = 2,672; p < 0,001). Независимыми факторами для риска метастазирования в ЛЛУ являются: наличие инвазии в капсулу (ОШ = 7,539; p = 0,046), снижение (относительно референтных значений) концентрации АТ-ТПО (ОШ = 1,874; p < 0,001) и наличие тиреоидита (ОШ = 2,227; p < 0,001).

4. Определение уровня АТ-ТПО к ЩЖ позволяет прогнозировать риск возникновения мультифокальной папиллярной карциномы щитовидной железы (характеристики рассчитанной модели прогноза ВПК = 0,811; SE = 0,018, SE = 0,0278; z-statistic = 13,017; чувствительность – 63,49 %; специфичность – 72,84 %; 95% ДИ: 0,701-0,865; p < 0,001), а также прогнозировать риск метастазирования в латеральные лимфоузлы у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы на фоне тиреоидита Хашимото (характеристики модели

ВПК=0,803; SE=0,0278; z-statistic=11,2; чувствительность – 64,08 %; специфичность – 86,21; 95% ДИ: 0,760-0,855; p < 0,001).

5. После выполнения тиреоидэктомии статистически значимо чаще наблюдается возникновение транзиторного гипопаратиреоза (5,9 % против 0; p = 0,036), более высокой является общая частота осложнений (10,5 % против 2,8 %; p = 0,047). Независимыми факторами риска развития рецидива после хирургического лечения пациентов с папиллярным раком ЩЖ и АИТ являются: возраст < 45 лет (ОШ = 1,79; 95% ДИ: 1,08-2,34; p = 0,032), размер опухоли >0,5 см (ОШ = 2,44; 95% ДИ: 1,33-3,97; p < 0,001), наличие мультифокальной опухоли (ОШ = 3,26; 95% ДИ: 1,47-6,14; p < 0,001), сниженный (относительно референтных значений) уровень АТ-ТПО (ОШ = 2,13; 95% ДИ: 1,27–4,15; p < 0,001), отсутствие признаков АИТ (ОШ = 1,88; 95% ДИ: 1,13-3,42; p = 0,018).

6. Установленные особенности клинических, инструментальных и лабораторных характеристик пациентов с раком щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита обусловливают необходимость проведения углубленного предоперационного обследования, дальнейшего наблюдения и коррекции тиреотоксикоза у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы. Данные УЗИ, ТАБ, молекулярно-генетического тестирования (определение наличия мутации V600E в гене BRAF) и оценка уровней АТ-ТПО, АТ -рТГ позволяют определить дальнейшую тактику ведения данной категории пациентов.

7. Объём хирургического вмешательства при раке щитовидной железы на фоне АИТ определяется совокупностью признаков распространённости опухоли. При верифицированной опухоли одной доли без экстратиреоидной инвазии и без поражения контралатеральной доли объёмом выбора является гемитиреоидэктомия. Тиреоидэктомия обоснована при мультифокальном росте, макроскопических признаках аутоиммунного тиреоидита с рубцово-спаёчным перипроцессом, концентрации антител к тиреопероксидазе ниже 140 Ед/мл, подтверждённом метастазировании в центральную зону и при экстратиреоидном распространении опухоли; при мультифокальной опухоли вмешательство

целесообразно выполнять в два этапа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выбор объема хирургического вмешательства при узловых образованиях щитовидной железы должен основываться на морфологической и молекулярно-генетической характеристиках процесса, его распространенности, результатах оценки функционального состояния щитовидной железы и гормонального статуса с соблюдением принципов онкологической и хирургической радикальности.

2. Цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы при узловых образованиях на фоне АИТ, не следует рассматривать как единственный диагностический критерий. В дополнение к этому методу рекомендуется проводить молекулярно-генетическое тестирование (оценка наличия мутации в гене V600E в гене BRAF), определение гормонального фона и концентрации АТ-ТПО.

3. Необходима тщательная оценка всех узловых образований щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса, а также, учитывая показатель АТ к рТГ и цитологические показатели уделять особое внимание лимфатическому коллектору шеи. У пациентов с БГ и снижением АТ-ТПО < 40 Ед/мл даже при отсутствии узлов показано расширенное обследование. Наблюдение в послеоперационном периоде пациентов с подтвержденным гистологическим диагнозом рак щитовидной железы в сочетании с БГ рекомендовано осуществлять согласно онкологическим стандартам.

4. При раке щитовидной железы на фоне АИТ рекомендуется проводить дифференциальную диагностику с учётом проявлений аутоиммунного компонента. Применение тонкоигольной аспирационной биопсии с ультразвуковым контролем повышает точность диагностики, при этом необходимо учитывать ее снижение при наличии множественных узловых и псевдоузловых образований связанной с измененной структурой ткани при АИТ.

5. Высокая частота микрокарцином при аутоиммунном тиреоидите является основанием для отказа от экономных резекций щитовидной железы, но не основанием для расширения объёма операции у всех пациентов. При подтверждённом цитологически метастазировании в лимфоузлы VI зоны выполняется тиреоидэктомия с ипси- или билатеральной центральной лимфаденэктомией с использованием номограммы риска лимфогенного метастазирования.

6. Объём операции определяется до вмешательства и уточняется интраоперационно: при локализованной опухоли одной доли — гемитиреоидэктомия, при мультифокальном росте или макроскопических признаках тиреоидита — тиреоидэктомия в два этапа.

7. При выполнении операций по поводу узловых образований щитовидной железы пациентам с АИТ высоким является риск повреждения гортанных нервов, для снижения которого следует использовать интраоперационный нейромониторинг возвратного гортанного нерва.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АРЩЖ – анапластический рак щитовидной железы

АТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ-ПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

БГ – болезни Грейвса

ВВ - внутренняя ветвь верхнего гортанного нерва

ВДРЩЖ- высокодифференцированный рак щитовидной железы

ВГН – возвратный гортанный нерв

ВИ – взвешенные изображения

ГЭ – гемитиреоидэктомия

ДИ – доверительный интервал

ДТЗ –диффузный токсический зоб

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ЗНО – злокачественное новообразование

ИЛ – интерлейкин

ИОНМ – интраоперационный нейромониторинг

ИФН – интерферон

КР – коэффициент риска

КТ – компьютерная томография

ЛЛУ – латеральные лимфоузлы

ЛУ – лимфатические узлы

ЛЛЭ-латеральная лтмфоденэктомия

МРТ – магниторезонансная томография

МПКЩЖ -мультифокальная папиллярная карцинома щитовидной железы

НВГН – наружная ветвь верхнего гортанного нерва

ОШ – отношение шансов

ПГИ – патогистологическое исследование

ПГС- паралич голосовых складок

НДРЩЖ – низкодифференцированный рак щитовидной железы

ПКЩЖ – папиллярная карцинома щитовидной железы

ППК – площадь под кривой

ПР - папиллярный рак

ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы

ПЩЖ -паращитовидная железа

РАЙ – радиоактивный йод

РЩЖ – рак щитовидной железы

СРБ – С-реактивный белок

ССС – сердечно-сосудистая система

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГ – тиреоглобулин

ТК – тирозинкиназа

ТПО – тиреопероксидаза

ТТГ – тиреотропный гормон

ТХ – тиреоидит Хашимото

ТЭ – тиреоидэктомия

УО – узловые образования

ФА - фолликулярная аденома

ФВПР - фолликулярный вариант папиллярного рака

ФНО – фактор некроза опухоли

ФРЩЖ – фолликулярный рак щитовидной железы

ЦЛЭ – центральная лимфаденэктомия

ЦОГ – циклооксигеназа

ЩЖ – щитовидная железа

ЭИ – экстратиреоидная инвазия

ЭМС – электромиографический сигнал

BRAF - ген, которующий белок B-Raf (серин/треонин киназа)

СК – цитокерати

ЕМТ – Т-клетки эффекторной памяти

HMGA2 - ген High Mobility Group AT-Hook 2

HTC - гюртлеклеточный рак (Hürthle cell carcinoma)

Ig – иммуноглобулин

MAPK – митоген-активированная протеинкиназа

miR- - микроРНК

Mts – метастазы

TIL – инфильтрирующие опухоль лимфоциты

TLS - третичные лимфоидные структуры

Treg – Т-регуляторные лимфоциты

TRM – резидентные Т-лимфоциты памяти

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альникин, А.Б. Молекулярные маркеры прогноза рецидива рака щитовидной железы после оперативного лечения / А. Б. Альникин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2024. – Т. 69, № 5. – С. 178-183.

2. Аннамухаммедова, О. Г. Особенности течения аутоиммунного тиреоидита / О. Г. Аннамухаммедова, О. Н. Нурыллаева, С. Х. Долветова // Символ науки: международный научный журнал. – 2024. – Т. 3, № 11-2. – С. 134-136.

3. Атаджанов, И. Б. Роль Е-кадгерина в прогнозе рецидива рака щитовидной железы / И. Б. Атаджанов, В. Г. Шестакова, Л. И. Нигматуллина // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 11-12.

4. Багаева, В. Т. Классификация и диагностика рака щитовидной железы / В. Т. Багаева, Л. А. Таугазова // Студенческий. – 2023. – № 27-3 (239). – С. 10-12.

5. Ветшев, П. С. Ультразвуковое исследование гортани в диагностике нарушений подвижности голосовых складок / П. С. Ветшев, П. Л. Янкин, В. А. Животов // Эндокринная хирургия. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 5-14.

6. Влияние химических факторов окружающей среды на течение аутоиммунного тиреоидита / И. Е. Штина, М. Т. Зенина, Ю. А. Ивашова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – № 1 (322). – С. 19-23.

7. Вовк, О. А. Механизм влияния генетических факторов на развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / О. А. Вовк, Е. И. Купша // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 6. – С. 32.

8. Генетические маркеры в диагностике рака щитовидной железы / А. С. Аметов, Т. И. Дэпюи, Н. В. Позднякова [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 42-49.

9. Гордейчук, А. А. Аутоиммунный тиреоидит: Диагностика и его взаимосвязь с другими заболеваниями / А. А. Гордейчук, О. А. Жилко // Научный медицинский вестник Югры. – 2023. – Т. 36, № 2. – С. 44-46.

10. Диагностика новообразований щитовидной железы / В. А. Качко, Г. В. Семкина, Н. М. Платонова [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2018. – № 12 (3).

– С. 109-127.

11. Дробышева, Е. С. Прогностическое значение цитокинового профиля у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом / Е. С. Дробышева, Е. С. Овсянников, В. Р. Дробышева // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 4 (56). – С. 38-40.

12. Единый подход к ведению пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (литературный обзор) / Ю. В. Болдырева, И. А. Лебедев, Е. В. Кручинин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 7 (175). – С. 110-113.

13. Злокачественное новообразование щитовидной железы с высокой функциональной активностью на фоне болезни Грейвса (клиническое наблюдение и обзор литературы) / А. А. Куприн, В. Ю. Малюга, И. В. Македонская, А. А. Мельникова // Опухоли головы и шеи. – 2019. – № 4 (9). – С. 62-73.

14. Зяблов, Е. В. Рак щитовидной железы: Современные концепции этиологии и патогенеза / Е. В. Зяблов, Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 3. – С. 37-61.

15. Игнатенко, Т. С. Распространенность аутоиммунного тиреоидита среди женщин различного возраста / Т. С. Игнатенко, Э. А. Майлян, Г. Д. Капанадзе // Университетская клиника. – 2021. – № 2 (39). – С. 44-50.

16. Изучение активности матриксных металлопротеиназ и антител к ДНК у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом / Р. Р. Рагимова, Г. С. Дашдамирова, И. Д. Шахвердиева, И. А. Керимова // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, № 6. – С. 851-858.

17. Иммунологические и молекулярно-генетические основы рака щитовидной железы / Е. В. Комарова, М. Г. Федорова, Д. Г. Мамедова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – № 2 (140). – С. 1-4.

18. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака щитовидной железы / ред. совет: С. Б. Алиева, Ю. В. Алымов, М. А. Кропотов, А. М. Мудунов, С. О. Подвязников. – М., 2018. – 27 с.

19. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение (много)узлового зоба у взрослых / Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко, Г. А. Мельниченко [и др.] – М., 2016.

20. Клинические рекомендации: Гипотериоз / Российская ассоциация эндокринологов. – М., 2019. – 38 с.

21. Клинические рекомендации: Медуллярный рак щитовидной железы / Ассоциация онкологов России, Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи, Ассоциация эндокринных хирургов России, Ассоциация эндокринологов России. – М., 2019. – 40 с.

22. Клинические рекомендации: Рак щитовидной железы / Ассоциация онкологов России, Ассоциация эндокринных хирургов России, Российское общество клинической онкологии. – М., 2018. – 34 с.

23. Клинический случай опухоли щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом / С. С. Шмидт, Ю. А. Шубина, А. А. Кельн, Ю. С. Дружинина // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7, № 3 (26). – С. 37-39.

24. Кузовникова, А. С. Аутоиммунный тиреоидит Хашимото / А. С. Кузовникова, В. С. Дубенский // Forcipe. – 2019. – Т. 2, № 5. – С. 713.

25. Кузовникова, А. С. Особенности течения папиллярного рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита Хашимото / А. С. Кузовникова // Forcipe. – 2022. – Т. 5, № 3. – С. 612-613.

26. Лазарев, А. Ф. Таргетная профилактика рака щитовидной железы / А. Ф. Лазарев, И. М. Захарова, В. Д. Петрова // Евразийский онкологический журнал. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 688-689.

27. Легенькая, Е. Д. Интраоперационный нейромониторинг гортанных нервов в хирургии щитовидной и околощитовидных желез / Е. Д. Легенькая, Д. С. Криволапов, А. А. Акулов // Итоговая конференция военно-научного общества курсантов, студентов и слушателей Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. Материалы итоговой конференции. – СПб., 2023. – С. 309-314.

28. Морфологическая и молекулярная диагностика опухолей щитовидной железы в соответствии с международными протоколами и рекомендациями / О. Н. Сулаева, Н. И. Белемец, А. А. Селезнев [и др.] // Клінічна ендокринологія та ендокриннахірургія. – 2018. – № 1 (61). – С. 7-14.

29. Мхитарян, Л. М. Папиллярная карцинома щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит Хашимото, аденоматоидная узелковая гиперплазия: возможные связи / Л. М. Мхитарян, М. А. Хачатрян // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 5. – С. 56.

30. Новый подход к определению скрытого метастазирования дифференцированного рака щитовидной железы / И. А. Пятницкий, А. М. Пятницкий, А. С. Беляев [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 31-40.

31. Особенности регионарных рецидивов в центральной зоне после хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы / Э. Х. Гогиева, И. С. Романов, В. Ю. Бохян [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 10-17.

32. Особенности ультразвуковой визуализации папиллярного рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита по данным соноэластографии / А. Р. Хачатрян, Г. Д. Варданян, Г. А. Аветисян [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 4. – С. 369-375.

33. Оценка эффективности радиойодабляции при дифференцированном раке щитовидной железы / А. Ю. Шуринов, В. В. Крылов, Е. В. Бородавина [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2023. – Т. 6, № 2. – С. 34-44.

34. Патент № 2522388 C1 Российская Федерация. Способ определения лечебной тактики при дифференцированном РЩЖ в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом с узлообразованием № 2013107853/14 : заявл. 21.02.2013 ; опуб. 10.07.2014 Бюл. № 19 / В. Н. Чернов, Е. В. Рябченко; патентообладатели В. Н. Чернов, Е. В. Рябченко – 16 с.

35. Патент № 2709140 C1 Российская Федерация. Способ дооперационного определения объема хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы № 2018143642 : заявл. 10.12.2018 ; опуб. 16.12.2019 Бюл. № 35 / Е. В. Рябченко; патентообладатель Е. В. Рябченко. – 13 с.

36. Патент № 2751971 C1 Российская Федерация. Способ хирургического

лечения рака щитовидной железы при тиреотоксикозе № 2020139180 : заявл. 27.11.2020 ; опуб. 21.07.2021 Бюл. № 21 / Е. В. Рябченко; патентообладатель Е. В. Рябченко. – 20 с.

37. Патент № 2833500 C1 Российская Федерация. Способ эндоскопического удаления щитовидной железы при раке щитовидной железы на фоне многоузлового зоба № 2023131501 : заявл. 17.01.2024 ; опуб. 22.01.2025 Бюл. № 3 / Е. В. Рябченко, С. В. Атаманская, П. Ю. Гутковский, Г. А. Дробышевский, Н. В. Дремлюга, Е. А. Полянский, Г. А. Катанян; патентообладатель С. В. Атаманская. – 10 с.

38. Понкина, О. Н. Классификация опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 2017): Акцент на прогноз / О. Н. Понкина // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – № 48. – С. 53-59.

39. Прогноз рецидива при папиллярном раке щитовидной железы по дооперационным данным / Н. С. Кузнецов, М. В. Скибицкая, А. П. Вайншток, Е. А. Ващенко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – № 9. – С. 76-85.

40. Рагимова, Р. Р. Аутоиммунный тиреоидит (обзор литературы) / Р. Р. Рагимова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 286-291.

41. Рагимова, Р. Р. Органоспецифические и органонеспецифические аутоантитела как маркеры аутоиммунного процесса у пациентов с различными формами гипотиреоза в помощь практическому врачу / Р. Р. Рагимова // Иммунология. – 2023. – Т. 44, № 3. – С. 333-340.

42. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых / Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко, П. О. Румянцев [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2017. – № 1 (11). – С. 6-27.

43. Рябченко, Е.В. Индивидуальные факторы риска рецидива после гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии у пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита / Е. В. Рябченко // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2023. – Т. 12, № 3. –

С. 20-26.

44. Рябченко, Е.В. Интраоперационная визуализация лимфатических узлов центральной зоны у пациентов после гемитиреоидэктомии с диагнозом папиллярная карцинома щитовидной железы / Е. В. Рябченко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2025. – № 10. – С. 47-55.

45. Рябченко, Е. В. Медуллярный рак щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом после перенесенного COVID-19 / Е. В. Рябченко // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 168-173.

46. Рябченко, Е. В. Метастазы в лимфатические узлы при однофокальном и мультифокальном папиллярном раке щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита / Е. В. Рябченко // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 18-27.

47. Садыхов, Ф. Г. Хирургическое лечение больных аутоиммунным тиреоидитом / Ф. Г. Садыхов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 51-57.

48. Сарсекулова, М. Д. Аутоиммунный тиреоидит щитовидной железы / М. Д. Сарсекулова, М. Б. Курмангалиева // Устойчивое развитие науки и образования. – 2023. – № 6 (81). – С. 104-108.

49. Систематизация этиологических факторов возникновения рака щитовидной железы: Мета анализ российского и международного медицинского дискурса / Н. О. Цыплихин, М. Г. Федорова, Е. В. Комарова, А. А. Кишенина // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2024. – № 5. – С. 20-23.

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

51. Современные взгляды на патогенез аутоиммунного тиреоидита / В. Д. Бачура, К. А. Сабирьянова, В. А. Степанова, М. В. Попугайло // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – № 98-8. – С. 14-19.

52. Сопоставление гематологического и аутоиммунного статуса пациентов

с болезнью Грейвса и аутоиммунным тиреоидитом при хирургическом лечении / Ф. Х. Саидова, Ж. Б. Асланова, Ш. И. Алекперова [и др.] // Sciences of Europe. – 2024. – № 153 (153). – С. 54-58.

53. Структура распространенности болезней щитовидной железы среди городского и сельского населения / К. Ш. Ханахмедова, Р. Г. Сулейманова, М. М. Исаханова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 66-70.

54. Тихонова, П. А. Этиопатогенез аутоиммунного тиреоидита / П. А. Тихонова, О. В. Лидохова // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – № 96-7. – С. 64-66.

55. Трошина, Е. А. Хронический аутоиммунный тиреоидит - «сигнальное заболевание» в составе мультиорганного аутоиммунного синдрома / Е. А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69, № 4. – С. 4-10.

56. Уванова, Е. Ю. Анализ молекулярно-генетических особенностей папиллярного рака щитовидной железы / Е. Ю. Уванова // Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции. – М., 2018. – С. 660-667.

57. Урунбаева, М. Н. Генетические и клинико-патогенетические аспекты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: Роль полиморфизмов и перспективы персонализированной терапии / М. Н. Урунбаева // В сборнике: Прогрессивные научные исследования – основа современной инновационной доктрины. сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции. – Стерлитамак, 2025. – С. 13-15.

58. Фактор ионизирующей радиации и рак щитовидной железы у женщин в Алтайском крае / А. Ф. Лазарев, Я. Н. Шойхет, Л. Ф. Писарева [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2017. – № 22 (4). – С. 224-228.

59. Цыплихин, Н. О. Морфологические особенности рака щитовидной железы (обзор литературы) / Н. О. Цыплихин, Е. В. Комарова, М. Г. Федорова, В. С. Васильев // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – № 9 (147). – С. 1-7.

60. Частота возникновения злокачественных новообразований щитовидной железы среди населения Оренбургской области в зависимости от района проживания / В. Ю. Копылов, И. М. Толкачев, Н. В. Копылова, И. В. Головатских // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 5. – С. 88.

61. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk / X. Lai, Y. Xia, B. Zhang [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – P. 62414-62424.

62. A multicenter diagnostic study of thyroid nodule with Hashimoto's thyroiditis enabled by Hashimoto's thyroiditis nodule-artificial intelligence model / C. Chen, Y. Zhou, B. Xu [et al.] // European Radiology. – 2025. – Vol. 35, № 8. – P. 4610-4620.

63. A multivariable model of ultrasound and biochemical parameters for predicting high-volume lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis / X. H. Liu, H. Q. Yin, H. Shen [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2025. – Vol. 15. – Art. 1501142.

64. A Prospective Multicenter Study Examining the Relationship Between Thyroid Cancer Treatment Outcomes and the Presence of Autoimmune Thyroiditis / S. De Leo, S. D'Elia, G. Grani [et al.] // Thyroid. – 2023. – Vol. 33, № 11. – P. 1318-1326.

65. A small subgroup of Hashimoto’s thyroiditis is associated with IgG4-related disease / F. Jokisch, I. Kleinlein, B. Haller [et al.] // Virchows Arch. -2016. – Vol. 468. – P. 321-327.

66. Advances in regulatory B cells in autoimmune thyroid diseases / S. Kang, J. Kang, H. Shen, N. Wu // International Immunopharmacology. – 2021. – Vol. 96. – Art. 107770.

67. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / B. R. Haugen, E. K. Alexander, K. C. Bible [et al.] // Thyroid. – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 1-133.

68. An Increased Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Incomplete Response to Therapy in Differentiated Thyroid Cancer / F. Lee, P. S. Yang, M. N. Chien [et al.] // International Journal of Medical Sciences. – 2018. – Vol. 15. – P. 1757-1763.

69. Analysis of BRAF Gene Mutation in Hashimoto's Thyroiditis With Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma / F. Wang, Y. Su, X. Yao [et al.] // The American Surgeon. – 2025. – Vol. 91, № 2. – P. 186-190.

70. Analysis of the PD-1/PD-L1 axis in human autoimmune thyroid disease: Insights into pathogenesis and clues to immunotherapy associated thyroid autoimmunity / D. Álvarez-Sierra, A. Marín-Sánchez, P. Ruiz-Blázquez [et al.] // Journal of Autoimmunity. – 2019. – Vol. 103. – Art. 102285.

71. AntiPD-1/PD-L1 therapy augments lenvatinib’s efficacy by favorably altering the immune microenvironment of murine anaplastic thyroid cancer / V. Gunda, B. Gigliotti, T. Ashry [et al.] // International Journal of Cancer. – 2019. – Vol. 144. – P. 2266-2278.

72. Artificial intelligence for thyroid nodule characterization: Where are we standing? / S. Sorrenti, V. Dolcetti, M. Radzina [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, № 14. – Art. 3357.

73. Assessment of different classification systems for predicting the risk of superior laryngeal nerve injury during thyroid surgery: a prospective cohort study / C. Li, J. Zhang, G. Dionigi, H. Sun // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – Vol. 22. – Art. 1301838. – URL: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1301838/full.

74. Association Between Eight Autoimmune Diseases and Thyroid Cancer: A Nationwide Cohort Study / S. K. Park, J. H. Ryoo, M. H. Kim [et al.] // Thyroid. – 2024. – Vol. 34, № 2. – P. 206-214.

75. Association between hashimoto thyroiditis and differentiated thyroid cancer: A single-center experience / F. Cappellacci, G. L. Canu, M. L. Lai [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – Art. 959595.

76. Association between Hashimoto’s thyroiditis and papillary thyroid cancer: a single center experience / N. Danis, A. Comlekci, S. Yener [et al.] // Acta Endocrinologica

(Bucharest). – 2022. – Vol. 18. – P. 74-78.

77. Association between Hashimoto’s thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 305 patients / G. Graceffa, R. Patrone, S. Vieni [et al.] // BMC Endocrine Disorders. – 2019. – Vol. 19. – P. 26.

78. Association between Hashimoto’s thyroiditis and thyroid cancer in 64,628 patients / C. Resende de Paiva, C. Grønhøj, U. Feldt-Rasmussen, C. von Buchwald // Frontiers in Oncology. – 2017. – Vol. 7. – Art. 3389.

79. Association of congenital iodine deficiency syndrome and differentiated thyroid cancer: a Mendelian randomization study / K. Liang, Q. Qiao, M. Yang [et al.] // Pediatric Research. – 2024. – Vol. 95. – P. 1331-1334.

80. Associations between Hashimoto Thyroiditis and Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies / S. Moon, H. S. Chung, J. M. Yu [et al.] // Endocrinology and Metabolism. – 2018. – Vol. 33. – P. 473-484.

81. Associations between Hashimoto Thyroiditis and Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies / S. Moon, H. S. Chung, J. M. Yu [et al.] // Endocrinology and Metabolism. – 2018. – Vol. 33, № 4. – P. 473-484.

82. Autoimmune Thyroid Disease and Differentiated Thyroid Carcinoma: A Review of the Mechanisms That Explain an Intriguing and Exciting Relationship / H. Vargas-Uricoechea // World Journal of Oncology. – 2024. – Vol. 15, № 1. – P. 14-27.

83. Autoimmune Thyroiditis and Risk of Malignancy in Children with Thyroid Nodules / G. Keefe, K. Culbreath, C. E. Cherella [et al.] // Thyroid. – 2022. – Vol. 32, № 9. – P. 1109-1117.

84. Aygün, N. Contribution of intraoperative neuromonitoring to the identification of the external branch of superior laryngeal nerve / N. Aygün, M. Uludağ, A. İşgör // Turkish Journal of Surgery. – 2017. – Vol. 33. – P. 169-174.

85. Bioinformatics analysis identified shared differentially expressed genes as potential biomarkers for Hashimoto's thyroiditis-related papillary thyroid cancer / C. Liu, Y. Pan, Q. Li, Y. Zhang // International Journal of Medical Sciences. – 2021. – Vol. 18,

№ 15. – P. 3478-3487.

86. Biomarkers associated with papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis: Bioinformatic analysis and experimental validation / B. Li, Z. Cai, Y. Zhang [et al.] // International Immunopharmacology. – 2024. – Vol. 143, Pt 3. – Art. 113532.

87. Boi, F. Thyroid autoimmunity and thyroid cancer: Review focused on cytological studies / F. Boi, F. Pani, S. Mariotti // European Thyroid Journal. – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. 178-186.

88. BRAFV600E mutation is associated with preferential sensitivity to mitogen-activated protein kinase kinase inhibition in thyroid cancer cell lines / R. Leboeuf, J. E. Baumgartner, M. Benezra [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 93. – P. 2194-2201.

89. Cabanillas, M. E. Thyroid cancer / M. E. Cabanillas, D. G. McFadden, C. Durante // The Lancet. – 2016. – Vol. 388, № 10061. – P. 2783-2795.

90. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto’s thyroiditis? A double blind, randomized clinical trial / R. Chahardoli, A. A. Saboor-Yaraghi, A. Amouzegar [et al.] // Hormone and Metabolic Research. – 2019. – Vol. 51. – P. 296-301.

91. Cancer Risk in Hashimoto's Thyroiditis: a Systematic Review and Meta-Analysis / X. Hu, X. Wang, Y. Liang [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 937871.

92. Candidate microRNAs as biomarkers of thyroid carcinoma: a systematic review, meta-analysis, and experimental validation / Y. Hu, H. Wang, E. Chen [et al.] // Cancer Medicine. – 2016. – Vol. 5, № 9. – P. 2602-2614.

93. Causality of Hashimoto's Thyroiditis to Thyroid Cancer: A 2-S Mendelian Randomization Study / X. Hu, Y. Wang, E. Liu [et al.] // Endocrine Practice. – 2024. – Vol. 30, № 12. – P. 1158-1165.

94. CD20(+)CD22(+)ADAM28(+) B Cells in Tertiary Lymphoid Structures Promote Immunotherapy Response / Z. Wu, J. Zhou, Y. Xiao [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 865596.

95. Characterization of immune landscape in papillary thyroid cancer reveals distinct tumor immunogenicity and implications for immunotherapy / J. Sun, R. Shi, X. Zhang [et al.] // Oncoimmunology. – 2021. – Vol. 10. – Art. e1964189.

96. Chemokines in hyperthyroidism / S. M. Ferrari, I. Ruffilli, G. Elia [et al.] // Journal of Clinical & Translational Endocrinology. – 2019. – Vol. 16. – Art. 100196.

97. Chen, J. Different Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma Patients with and without Hashimoto's Thyroiditis / J. Chen, H. Zhong, Y. Wang // International Journal of General Medicine. – 2025. – Vol. 18. – P. 5687-5697.

98. Chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) has a positive prognostic value in papillary thyroid cancer (PTC) patients: the potential key role of Foxp3+ T lymphocytes / T. Pilli, P. Toti, R. Occhini [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2018. – Vol. 41. – P. 703-709.

99. Chronic lymphocytic thyroiditis does not influence the risk of recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma and excellent response to initial therapy / M. S. Carvalho, P. W. Rosario, G. F. Mourão, M. R. Calsolari // Endocrine. – 2017. – Vol. 55. – P. 954-958.

100. Chronic Lymphocytic Thyroiditis Does Not Worsen Early Surgical Outcomes in Papillary Thyroid Cancer / T. M. Vaghaiwalla, J. Chang, V. DeTrolio [et al.] // World Journal of Surgery. – 2025. – Vol. 49, № 9. – P. 2457-2463.

101. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients / J. Liang, W. Zeng, F. Fang [et al.] // Acta Otorhinolaryngologica Italica. – 2017. – Vol. 37. – P. 393-400.

102. Clinical and molecular impact of concurrent thyroid autoimmune disease and thyroid cancer: From the bench to bedside / V. A. Dos Santos Valsecchi, F. R. Betoni, L. S. Ward, L. L. Cunha // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2024. – Vol. 25, № 1. – P. 5-17.

103. Clinical and pathological implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer / L. L. Cunha, R. C. Ferreira, M. A. Marcello [et

al.] // Journal of Thyroid Research. – 2011. – Vol. 2. – Art. 387062.

104. Clinical impact of coexistent chronic lymphocytic thyroiditis on central lymph node metastasis in low- to intermediate-risk papillary thyroid carcinoma: The MASTER study / D. B. Heo, H. R. Won, K. Tae [et al.] // Surgery. – 2024. – Vol. 175, № 4. – P. 1049-1054.

105. Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany / J. Wendler, M. Kroiss, K. Gast [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2016. – Vol. 175, № 6. – P. 521-529.

106. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer / D. Ahn, S. J. Heo, J. H. Park [et al.] // Acta Oncologica. – 2011. – Vol. 50. – P. 1228-1234.

107. Clinical relationship between IgG4-positive Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma / Y. Yu, J. Zhang, G. Lu [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2016. – Vol. 101, № 4. – P. 1516-1524.

108. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Impact on presentation, management, and outcome / C. Dobrinja, P. Makovac, M. Pastoricchio [et al.] // International Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 28. – P. 70-74.

109. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome / J. S. Jeong, H. K. Kim, C. R. Lee [et al.] // Journal of Korean Medical Science. – 2012. – Vol. 27. – P. 883-889.

110. Coexistence of Hashimoto's Thyroiditis in Differentiated Thyroid Cancer: Post-Operative Monitoring of Anti-Thyroglobulin Antibodies and Assessment of Treatment Response / A. Donnici, M. Mirabelli, S. Giuliano [et al.] // Diagnostics. – 2024. – Vol. 14, № 2. – P. 166.

111. Coexistence of histologically confirmed Hashimoto's thyroiditis with different stages of papillary thyroid carcinoma in a consecutive Chinese cohort / X. Liu, L. Zhu, D. Cui [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2014. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2014/769294.

112. Combined quantitation of HMGA2 mRNA, microRNAs, and mitochondrial-

DNA content enables the identification and typing of thyroid tumors in fine-needle aspiration smears / S. E. Titov, M. K. Ivanov, P. S. Demenkov [et al.] // BMC Cancer. – 2019. – Vol.19(1). – P.1010.

113. Comparison of clinicopathological features in incidental and nonincidental papillary thyroid carcinomas in 308 patients / N. Can, F. Ozyilmaz, M. Celik [et al.] // Polish Journal of Pathology. – 2017. – Vol. 68, № 3. – P. 197-209.

114. Comprehensive analysis of the effect of Hashimoto's thyroiditis on the diagnostic efficacy of preoperative ultrasonography on cervical lymph node lesions in papillary thyroid cancer / H. L. Tan, A. Nyarko, S. L. Duan [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – Vol. 13. – Art. 987906.

115. Comprehensive Genetic Characterization of Human Thyroid Cancer Cell Lines: A Validated Panel for Preclinical Studies / I. Landa, N. Pozdeyev, C. Korch [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2019. – Vol. 25. – P. 3141-3151.

116. Comprehensive screening for PD-L1 expression in thyroid cancer / S. Ahn, T. H. Kim, S. W. Kim [et al.] // Endocrine-Related Cancer. – 2017. – Vol. 24, № 2. – P. 97-106.

117. Concomitant RAS, RET/PTC, or BRAF mutations in advanced stage of papillary thyroid carcinoma / M. Zou, E. Y. Baitei, A. S. Alzahrani [et al.] // Thyroid. – 2014. – Vol. 24. – P. 1256-1266.

118. Concurrent hyperthyroidism and papillary thyroid cancer / E. Gagliano, G. Sturniolo, A. Querci [et al.] // Medical Reports & Case Studies. – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 123.

119. Contemporary Debates in Adult Papillary Thyroid Cancer Management / D. S. McLeod, L. Zhang, C. Durante, D. S. Cooper // Endocrine Reviews. – 2019. – Vol. 40. – P. 1481-1499.

120. Contribution of intraoperative neural monitoring to preservation of the external branch of the superior laryngeal nerve: a randomized prospective clinical trial / M. Uludag, N. Aygun, K. Kartal [et al.] // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2017. – Vol. 402. – P. 965-976.

121. Correction: miR-451a is underexpressed and targets AKT/mTOR pathway

in papillary thyroid carcinoma / E. Minna, P. Romeo, M. Dugo [et al.] // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9. – Art. e12534.

122. Correlation analysis of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma occurrence and its central lymph node metastasis: a single center experience / K. Sun, X. Wang, D. Chen, C. Ma // Frontiers in Endocrinology. – 2025. – Vol. 15. – Art. 1420998.

123. Cross-talk between the cytokine IL-37 and thyroid hormones in modulating chronic inflammation associated with target organ damage in age-related metabolic and vascular conditions / L. T. Majnaric, Z. Bosnic, M. Stefanic, T. Wittlinger // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – P. 6456.

124. Cytokine production in patients with papillary thyroid cancer and associated autoimmune Hashimoto thyroiditis / S. Zivancevic-Simonovic, O. MihaljevicIvana, L. Majstorovic [et al.] // Cancer Immunology, Immunotherapy. – 2015. – Vol. 64, № 8. – P. 1011-1019.

125. Dailey, M. E. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland / M. E. Dailey, S. Lindsay, R. Skahen // AMA Archives of Surgery. – 1955. – Vol. 70, № 2. – P. 291-297.

126. Deciphering the role of Hashimoto's Thyroiditis-related key genes in thyroid cancer via detailed in silico analysis followed by the experimental validation / M. A. Abdel-Maksoud, T. N. Almana, S. Almutair [et al.] // Hereditas. – 2025. – Vol. 162, № 1. – P. 91.

127. Decreased staging of differentiated thyroid cancer in patients with chronic lymphocytic thyroiditis / M. Borowczyk, A. Janicki, G. Dworacki [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2019. – Vol. 42. – P. 45-52.

128. Density oftumor-associated macrophages correlates with lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma / W. Qing, W. Y. Fang, L. Ye [et al.] // Thyroid. – 2012. – Vol. 22. – P. 905-910.

129. Diagnostic and prognostic value of tumor-infiltrating B cells in lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma / Z. Yang, L. Yin, Y. Zeng [et al.] // Virchows Archiv. – 2021. – Vol. 479. – P. 947-959.

130. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art / B. Schmidbauer, K. Menhart, D. Hellwig, J. Grosse // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 18, № 6. – Art. 1292.

131. Differentiated thyroid carcinoma presentation may be more aggressive in children and adolescents than in young adults / G. Zirilli, L. Cannavò, F. Vermiglio [et al.] // Italian Journal of Pediatrics. – 2018. – Vol. 44, № 1. – P. 13-20.

132. Disease Burden and Outcome in Children and Young Adults With Concurrent Graves Disease and Differentiated Thyroid Carcinoma / S. P. MacFarland, A. J. Bauer, N. S. Adzick [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2018. – Vol. 103, № 8. – P. 2918-2925.

133. Distinct histopathological features of Hashimoto’s thyroiditis with respect to IgG4-related disease / Y. Li, G. Zhou, T. Ozaki [et al.] // Modern Pathology. – 2012. – Vol. 25, № 8. – P. 1086-1097.

134. Does hashimoto's thyroiditis increase the risk of cardiovascular disease in young type 1 diabetic patients? / B. Głowinska-Olszewska, H. Borysewicz-Sańczyk, B. Sawicka [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2020. – Vol. 11. – P. 431.

135. Does papillary thyroid carcinoma have a better prognosis with or without Hashimoto thyroiditis? / H. Y. Kwak, B. J. Chae, Y. H. Eom [et al.] // International Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 20. – P. 463-473.

136. Does the Association of Hashimoto's Thyroiditis with Differentiated Thyroid Cancer Really Have a Protective Role? / A. N. Demir, Z. Kara, C. Sulu [et al.] // Hormone and Metabolic Research. – 2023. – Vol. 55, № 6. – P. 388-394.

137. Dong, S. High TPOab levels (>1300 IU/ml) indicate multifocal PTC in Hashimoto’s thyroiditis patients and support total thyroidectomy / S. Dong, Q. Xia, Y. J. Wu // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2015. – Vol. 153, № 1. – P. 20-26.

138. Du, X. Bioinformatic analysis of serpina1 expression in papillary thyroid carcinoma and its potential association with Hashimoto's thyroiditis / X. Du, W. Chen // Discover Oncology. – 2025. – Vol. 16, № 1. – P. 356.

139. Effects of chronic lymphocytic thyroiditis on the clinicopathological features

of papillary thyroid cancer / S. Babli, R. J. Payne, E. Mitmaker, J. Rivera // European Thyroid Journal. – 2018. – Vol. 7. – P. 95-101.

140. Ehlers, M. Graves' disease in clinical perspective / M. Ehlers, M. Schott, S. Allelein // Frontiers in Bioscience-Landmark. – 2019. – Vol. 24. – P. 35-47.

141. Ehlers, M. Hashimoto cancer: are they immunologically linked? / M. Ehlers, M. Schott // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 656-664.

142. Elevated thyroid-stimulating hormone levels, independent of Hashimoto's thyroiditis, increase thyroid cancer risk: Insights from genetic and clinical evidence / Y. Feng, A. Xiao, C. Xing [et al.] // Endocrine. – 2024. – Vol. 88, № 1. – P. 175-184.

143. Emerging trends and hot spots in autoimmune thyroiditis research from 2000 to 2022: A bibliometric analysis / Q. Li, W. Yang, J. Li, Z. Shan // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 953465.

144. Enhanced autoimmunity associated with induction of tumour immunity in thyroiditis-susceptiblemice / S. Kari, J. C. Flynn, M. Zulfiqar [et al.] // Thyroid. – 2016. – Vol. 23, № 12. – P. 159-159.

145. European thyroid association and cardiovascular and interventional radiological society of Europe 2021 clinical practice guideline for the use of minimally invasive treatments in malignant thyroid lesions / G. Mauri, L. Hegedus, S. Bandula [et al.] // European Thyroid Journal. – 2021. – Vol. 10. – P. 185-197.

146. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics / R. Paschke, S. Cantara, A. Crescenzi [et al.] // European Thyroid Journal. – 2017. – Vol. 6. – P. 115-129.

147. Evaluation of a two-year routine application of molecular testing of thyroid fine-needle aspirations using a seven-gene panel in a primary referral setting in Germany / M. Eszlinger, K. Bohme, M. Ullmann [et al.] // Thyroid. – 2017. – Vol. 27. – P. 402-411.

148. Expression of Cytokeratin 19 and Protein p63 in Fine Needle Aspiration Biopsy of Papillary Thyroid Carcinoma / M. Bonzanini, P. L. Amadori, C. Sagramoso, P. D. Palma // Acta Cytologica. – 2008. – Vol. 52, № 5. – P. 541-548.

149. Fang, D. Research Progress on the Immunological Correlation Between Papillary Thyroid Carcinoma and Hashimoto's Thyroiditis / D. Fang, L. Zhou, B. Zheng // Journal of Immunology Research. – 2025. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/jimr/7192808.

150. Features predictive of distant metastasis in papillary thyroid microcarcinomas / M. J. Jeon, W. G. Kim, Y. M. Choi [et al.] // Thyroid. – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 161-168.

151. Felicetti, F. Thyroid Autoimmunity and Cancer / F. Felicetti, M. Catalano, N. Fortunati // Frontiers of Hormone Research. – 2017. – Vol. 48. – P. 97-109.

152. Frequency of hashimoto thyroiditis in papillary thyroid cancer patients and its impact on their outcome / S. Batool, B. Das, M. Arif, N. Islam // Journal of Ayub Medical College Abbottabad. – 2022. – Vol. 34, № 2. – P. 251-255.

153. Galdiero, M. R. The immune network in thyroid cancer / M. R. Galdiero, G. Varricchi, G. Marone // Oncoimmunology. – 2016. – Vol. 5. – Art. e1168556.

154. Genetic relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma with coexisting Hashimoto's thyroiditis / O. Subhi, H. J. Schulten, N. Bagatian [et al.] // PLOS ONE. – 2020. – Vol. 15. – Art. e10.1371.

155. Girardi, F. M. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? / F. M. Girardi, M. B. Barra, C. G. Zettler // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. – 2015. – Vol. 81. – P. 283-287.

156. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68. – P. 394-424.

157. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249.

158. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis / A. Sanabria, L. P. Kowalski, J. P. Shah [et al.] // Head & Neck. – 2018. –

Vol. 40, № 4. – P. 855-866.

159. Guo, Y. Needle Tract Seeding of Thyroid Follicular Carcinoma after Fine-Needle Aspiration / Y. Guo, A. Jit Hin Koh // Case Reports in Otolaryngology. – 2020. – Art. 7234864. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/7234864.

160. Harrell, R. M. Surgical utility of Afirma: effects of high cancer prevalence and oncocytic cell types in patients with indeterminate thyroid cytology / R. M. Harrell, D. N. Bimston // Endocrine Practice. – 2014. – Vol. 20. – P. 364-369.

161. Hashimoto / V. Marotta, C. Sciammarella, M. G. Chiofalo [et al.] // Endocrine-Related Cancer. – 2017. – Vol. 24. – P. 485-493.

162. Hashimoto Thyroiditis and Mortality in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: The National Epidemiologic Survey of Thyroid Cancer in Korea and Meta-Analysis / I. Yang, J. M. Yu, H. S. Chung [et al.] // Endocrinology and Metabolism. – 2024. – Vol. 39, № 1. – P. 140-151.

163. Hashimoto's thyroiditis and its activity status influence the assessment of lymph node metastasis of thyroid cancer / C. Yan, Y. Zhao, Q. Zhang, X. He // Frontiers in Endocrinology. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1567181.

164. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Are cytokeratin 19 and P63 proteins of any diagnostic value? / S. N. Divani, G. P. Kalodimos, M. A. Lioupis, N. C. Syrmos // Hellenic Journal of Nuclear Medicine. – 2016. – Vol. 19, № 3. – P. 250-253.

165. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis / Y. Lun, X. Wu, Q. Xia [et al.] // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2013. – Vol. 148. – P. 396-402.

166. Hashimoto's Thyroiditis Effects on Papillary Thyroid Carcinoma Outcomes: A Systematic Review / D. Osborne, R. Choudhary, A. Vyas [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 8. – Art. e28054.

167. Hashimoto's thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: a 22-year study / F. M. Hanege, O. Tuysuz, S. Celik [et al.] // Acta Otorhinolaryngologica Italica. – 2021. – Vol. 41. – P. 142-145.

168. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role

of TSH and of treatment with L-thyroxine / E. Fiore, T. Rago, F. Latrofa [et al.] // Endocrine-Related Cancer. – 2011. – Vol. 18. – P. 429-437.

169. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer / R. Paparodis, S. Imam, K. Todorova-Koteva [et al.] // Thyroid. – 2014. – Vol. 24, № 7. – P. 1107-1010.

170. Hashimotos thyroiditis with coexistent papil lary carcinoma and non-Hodgkin lymphoma-thyroid / K. Jayaprakash, H. Kishanprasad, P. Hegde [et al.] // Annals of Medical and Health Sciences Research. – 2014. – Vol. 4. – P. 268-270.

171. Hashimoto's Thyroiditis: A "Double-Edged Sword" in Thyroid Carcinoma / J. Xu, K. Ding, L. Mu [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 801925.

172. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation / M. Ralli, D. Angeletti, M. Fiore [et al.] // Autoimmunity Reviews. – 2020. – Vol. 19, № 10. – Art. 102649.

173. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy / F. Ragusa, P. Fallahi, G. Elia [et al.] // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2019. – Vol. 33, № 6. – Art. 101367.

174. Haugen, B. R. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features / B. R. Haugen, A. M. Sawka, E. K. Alexander // Thyroid. – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 481-483.

175. Height, Autoimmune Thyroid Disease, and Thyroid Cancer: A Mendelian Randomization Study / A. Papadopoulou, B. O. Åsvold, S. Burgess [et al.] // Thyroid. – 2023. – Vol. 33, № 12. – P. 1476-1482.

176. High iodine induces DNA damage in autoimmune thyroiditis partially by inhibiting the DNA repair protein MTH1 / F. Li, Y. Wu, L. Chen [et al.] // Cellular Immunology. – 2019. – Vol. 344. – Art. e103948.

177. High prevalence of papillary thyroid carcinoma in nodular Hashimoto’s

thyroiditis at the first diagnosis and during the follow-up / F. Boi, F. Pani, P. G. Calò [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2018. – Vol. 41. – P. 395-402.

178. Hiromatsu, Y. Hashimoto’s thyroiditis: history and future outlook / Y. Hiromatsu, H. Satoh, N. Amino // Hormones. – 2013. – Vol. 12. – P. 12-18.

179. Holm, L. E. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis / L. E. Holm, H. Blomgren, T. Löwhagen // The New England Journal of Medicine. – 1985. – Vol. 312, № 10. – P. 601-604.

180. Hoxhaj, G. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism / G. Hoxhaj, B. D. Manning // Nature Reviews Cancer. – 2020. – Vol. 20. – P. 74-88.

181. Hu, S. Multiple nutritional factors and the risk of hashimoto's thyroiditis / S. Hu, M. P. Rayman // Thyroid. – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 597-610.

182. Hwangbo, Y. Genome-Wide Association Studies of Autoimmune Thyroid Diseases, Thyroid Function, and Thyroid Cancer / Y. Hwangbo, Y. Park // Endocrinology and Metabolism. – 2018. – Vol. 33, № 2. – P. 175.

183. Identification and functional characterization of hub genes CLTA, EDIL3, HAPLN1, and HIP1 as diagnostic biomarkers and therapeutic targets in thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis / T. Liu, D. Zhang, W. Ouyang [et al.] // Clinical and Experimental Medicine. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 162.

184. Identifying and analyzing the key genes shared by papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis using bioinformatics methods / T. T. Liu, D. T. Yin, N. Wang [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1140094.

185. IL-10 Restores MHC Class I Expression and Interferes With Immunity in Papillary Thyroid Cancer With Hashimoto Thyroiditis / Z. W. Lu, J. Q. Hu, W. L. Liu [et al.] // Endocrinology. – 2020. – Vol. 161. – Art. bqaa062.

186. IL4 receptor ILR4alpha regulates metastatic colonization by mammary tumors through multiple signaling pathways / K. T. Venmar, K. J. Carter, D. G. Hwang [et al.] // Cancer Research. – 2014. – Vol. 74, № 16. – P. 4329-4340.

187. IL-4, IL-10 and high sensitivity-CRP as potential serum biomarkers of

persistent/recurrent disease in papillary thyroid carcinoma with/without Hashimoto's thyroiditis / A. E. Stanciu, N. Serdarevic, A. E. Hurduc, M. M. Stanciu // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 2015. – Vol. 75, № 7. – P. 539-548.

188. Immune Cell Confrontation in the Papillary ThyroidCarcinoma Microenvironment / Z. Xie, X. Li, Y. He [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2020. – Vol. 11. – Art. 570604.

189. Immune Landscape of Thyroid Cancers: New Insights / E. Menicali, M. Guzzetti, S. Morelli [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2020. – Vol. 11. – Art. 637826.

190. Immunohistochemical Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma / C. C. Cheung, S. Ezzat, J. L. Freeman [et al.] // Modern Pathology. – 2001. – Vol. 14. – P. 338-342.

191. Impact of chronic lymphocytic thyroiditis on te diagnostic and intraoperative management of papillary thyroid cancer / T. M. Vaghaiwalla, V. DeTrolio, C. Saghira [et al.] // Surgery. – 2025. – Vol. 179. – Art. e108937.

192. Impact of Hashimoto’s thyroiditis on the tumor microenvironment in papillary thyroid cancer: insights from single-cell analysis / H. Ma, G. Li, D. Huo [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2024. – Vol. 15. – Art. e1339473.

193. Impact of Hashimoto's thyroiditis on radiofrequency ablation for papillary thyroid micro-carcinoma: a cohort study of 391 patients / L. Lai, C. Zhou, Z. Liu [et al.] // International Journal of Hyperthermia. – 2025. – Vol. 42, № 1. – Art. e2426607.

194. Importance of Intraoperative Neuromonitoring Parameters in Predicting Temporary Recurrent Laryngeal Nerve Palsy Following Thyroid Surgery for Malignancy / P. Velayutham, S. Thiagarajan, C. Daniel [et al.] // Indian Journal of Surgical Oncology. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 218-224.

195. Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves / G. Pellegriti, C. Mannarino, M. Russo [et al.] // Metabolism. – 2013. – Vol. 98, № 3. – P. 1014-1021.

196. Infiltration of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma / L. L. Cunha, E. C. Morari,

A. C. Guihen [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2012. – Vol. 77. – P. 918-925.

197. Infiltration of differentiated thyroid carcinoma by proliferating lymphocytes is associated with improved disease-free survival for children and young adults / S. Gupta, A. Patel, A. Folstad [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Vol. 86. – P. 1346-1354.

198. Influence of autoimmune thyroiditis on the prognosis of papillary thyroid carcinoma / M. Grigerova, M. Kasko, E. Mojtova [et al.] // Bratislava Medical Journal. – 2022. – Vol. 123. – P. 885-890.

199. Influence of coexistent Hashimoto's thyroiditis on the extent of cervical lymph node dissection and prognosis in papillary thyroid carcinoma / E. Song, M. J. Jeon, S. Park [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2018. – Vol. 88. – P. 123-128.

200. Influence of Hashimoto thyroiditis on diagnosis and treatment of thyroid nodules / L. Mao, C. Zheng, S. Ou [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 1067390.

201. Influence of Hashimoto Thyroiditis on the Development of Thyroid Nodules and Cancer in Children and Adolescents / G. Radetti, S. Loche, V. D'Antonio [et al.] // Journal of the Endocrine Society. – 2019. – Vol. 3. – P. 607-616.

202. Innervation of the cricothyroid muscle by extralaryngeal branches of the recurrent laryngeal nerve / A. Miyauchi, H. Masuoka, A. Nakayama, T. Higashiyama // The Laryngoscope. – 2016. – Vol. 126. – P. 1157-1162.

203. Innervation of the cricothyroid muscle by the recurrent laryngeal nerve / H. Masuoka, A. Miyauchi, T. Yabuta [et al.] // Head & Neck. – 2016. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 441-445.

204. Interleukin 10 expression is related to aggressiveness and poor prognosis of patients with thyroid cancer / L. L. Cunha, E. C. Morari, S. Nonogaki [et al.] // Cancer Immunology, Immunotherapy. – 2017. – Vol. 66, № 2. – P. 141-148.

205. Interleukin-4 receptor alpha overexpression in human bladder cancer correlates with the pathological grade and stage of the disease / B. H. Joshi, P. Leland, S. Lababidi [et al.] // Cancer Medicine. – 2014. – Vol. 3, № 6. – P. 1615-1628.

206. Intermediate microRNA expression profile in Graves' disease falls between

that of normal thyroid tissue and papillary thyroid carcinoma / M. Pohl, F. Grabellus, K. Worm [et al.] // Journal of Clinical Pathology. – 2017. – Vol. 70. – P. 33-39.

207. International neural monitoring study group guideline 2018 part I: Staging bilateral thyroid surgery with monitoring loss of signal / R. Schneider, G. W. Randolph, G. Dionigi [et al.] // The Laryngoscope. – 2018. – Vol. 128, Suppl. 3. – P. 1-17.

208. International neuromonitoring study group guidelines 2018: Part II: Optimal recurrent laryngeal nerve management for invasive thyroid cancer-incorporation of surgical, laryngeal, and neural electrophysiologic data / C. W. Wu, G. Dionigi, M. Barczynski [et al.] // The Laryngoscope. – 2018. – Vol. 128, Suppl. 3. – P. 18-27.

209. Intraoperative monitoring: normative range associated with normal postoperative glottic function / D. Caragacianu, D. Kamani, G. W. Randolph // The Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123, № 12. – P. 3026-3031.

210. Intraoperative Neuromonitoring in Thyroid and Parathyroid Surgery / Y. Zhu, D. S. Gao, J. Lin [et al.] // Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. – 2021. – Vol. 31, № 1. – P. 18-23.

211. Intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve - acoustic, optical, and endoscopically controlled / I. M. C. Seuthe, S. Eichhorn, S. Cantemir [et al.] // Laryngo-Rhino-Otologie. – 2022. – Vol. 101, № 10. – P. 782-783.

212. Intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve is indispensable during complete endoscopic radical resection of thyroid cancer: A retrospective study / Y. Fei, Y. Li, F. Chen, W. Tian // Laryngoscope Investigative Otolaryngology. – 2022. – Vol. 7, № 4. – P. 1217-1223.

213. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring versus visualisation alone - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. G. Davey, E. F. Cleere, A. J. Lowery, M. J. Kerin // The American Journal of Surgery. – 2022. – Vol. 224, № 3. – P. 836-841.

214. Investigating the Association Between Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Cancer / A. I. Báez Berríos, M. Monaghan, M. Brandwein-Weber, M. van Gerwen // Head & Neck. – 2025. – Vol. 47, № 4. – P. 1214-1222.

215. Jameson, S. C. Understanding Subset Diversity in T Cell Memory /

S. C. Jameson, D. Masopust // Immunity. – 2018. – Vol. 48. – P. 214-226.

216. Jankovic, B. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? / B. Jankovic, K. T. Le, J. M. Hershman // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 98. – P. 474-482.

217. Jin, S. Narrative Review of Management of Thyroid Surgery Complications / S. Jin, I. Sugitani // Gland Surgery. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 1135-1146.

218. Kallies, A. Precursor exhausted T cells: Key to successful immunotherapy? / A. Kallies, D. Zehn, D. T. Utzschneider // Nature Reviews Immunology. – 2020. – Vol. 20. – P. 128-136.

219. Kamani, D. Electrophysiologic monitoring characteristics of the recurrent laryngeal nerve preoperatively paralyzed or invaded with malignancy / D. Kamani, E. A. Darr, G. W. Randolph // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2013. – Vol. 149. – P. 682-628.

220. Kang, K. H. Osteopontin expression in papillary thyroid carcinoma and its relationship with the BRAF mutation and tumor characteristics / K. H. Kang // Journal of the Korean Surgical Society. – 2013. – Vol. 84. – P. 9-17.

221. Kitahara, C. M. The changing incidence of thyroid cancer / C. M. Kitahara, J. A. Sosa // Nature Reviews Endocrinology. – 2016. – Vol. 12, № 11. – P. 646-653.

222. Klubo-Gwiezdzinska, J. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment / J. Klubo-Gwiezdzinska, L. Wartofsky // Polish Archives of Internal Medicine. – 2022. – Vol. 132, № 3. – Art. 16222.

223. Koundouros, N. Phosphoinositide 3-Kinase/Akt Signaling andRedox Metabolism in Cancer / N. Koundouros, G. Poulogiannis // Frontiers in Oncology. – 2018. – Vol. 8. – P. 160.

224. Krawczyk-Rusiecka, K. Assessment of cyclooxygenase-1 and 2 gene expression levels in chronic autoimmune thyroiditis, papillary thyroid carcinoma and nontoxic nodular goitre / K. Krawczyk-Rusiecka, K. Wojciechowska-Durczynska, A. CyniakMagierska // Thyroid Research. – 2014. – Vol. 7, № 10. – P. 1-8.

225. La Franchi, S. H. Inaugural management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: children are not small adults / S. H. La Franchi

// Thyroid. – 2015. – Vol. 25. – P. 713-715.

226. Lang D. IgG4-related disease: current challenges and future prospects / D. Lang, J. Zwerina, H. Pieringer // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2016. – Vol. 12. – P. 189-199.

227. Lee E. K. Natural killer cells and thyroid diseases / E. K. Lee, J. B. Sunwoo // Endocrinology and Metabolism. – 2019. – Vol. 34. – P. 132-137.

228. Leveraging the immune system to treat advanced thyroid cancers / J. D. French, K. Bible, C. Spitzweg [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2017. – Vol. 5. – P. 469-481.

229. Lymphocyte infiltration and thyrocyte destruction are driven by stromal and immune cell components in Hashimoto's thyroiditis / Q. Y. Zhang, X. P. Ye, Z. Zhou [et al.] // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13. – P. 775.

230. Lymphocytic Thyroiditis Transcriptomic Profiles Support the Role of Checkpoint Pathways and B Cells in Pathogenesis / D. Álvarez-Sierra, A. Marín-Sánchez, A. Gómez-Brey [et al.] // Thyroid. – 2022. – Vol. 32. – P. 682-693.

231. Management of Non-small Cell Lung Cancer Patients with MET Exon 14 Skipping Mutations / C. Huang, Q. Zou, H. Liu [et al.] // Current Treatment Options in Oncology. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 33.

232. Maravillas-Montero, J. L. Human B regulatory cells: the new players in autoimmune disease / J. L. Maravillas-Montero, E. Acevedo-Ochoa // Revista de Investigación Clínica. – 2017. – Vol. 69. – P. 243-246.

233. Marquard, F. E. PI3K/AKT/mTOR signaling as a molecular target in head and neck cancer / F. E. Marquard, M. Jucker // Biochemical Pharmacology. – 2020. – Vol. 172. – Art. e113729.

234. Martin, M. D. Defining Memory CD8 T Cell / M. D. Martin, V. P. Badovinac // Frontiers in Immunology. – 2018. – Vol. 9. – Art. 2692.

235. Mastcells induce epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell features in human thyroid cancer cells through an IL-8-Akt-Slug pathway / C. Visciano, F. Liotti, N. Prevete [et al.] // Oncogene. – 2015. – Vol. 34. – P. 5175-5186.

236. Mechanisms underlying the promotion of papillary thyroid carcinoma

occurrence and progression by Hashimoto's thyroiditis / X. Xue, D. Wu, H. Yao [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1551271.

237. MET-dependent solid tumours - molecular diagnosis and targeted therapy / R. Guo, J. Luo, J. Chang [et al.] // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 569-587.

238. MHC class I loss is a frequent mechanism of immune escape in papillary thyroid cancer that is reversed by interferon and selumetinib treatment in vitro / T. E. Angell, M. G. Lechner, J. K. Jang [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2014. – Vol. 20. – P. 6034-6044.

239. Miyauchi, A. Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid / A. Miyauchi, Y. Ito, H. Oda // Thyroid. – 2018. – Vol. 28, № 1. – P. 23-31.

240. Mseddi, M. A comparative study of nuclear 8-Journal Pre-proofhydroxyguanosine expression in Autoimmune Thyroid Diseases and Papillary Thyroid Carcinoma and its relationship with p53, Bcl-2 and Ki-67 cancer related proteins / M. Mseddi, R. B. Mansour, N. Gouiia // Advances in Medical Sciences. – 2017. – Vol. 62. – P. 45-51.

241. Nam, H. Y. Impact of coexistent thyroiditis on clinical outcome in papillary thyroid carcinoma with high preoperative serum anti-thyroglobulin antibody: a retrospective cohort study / H. Y. Nam, H. Y. Lee, G. C. Park // Clinical Otolaryngology. – 2016. – Vol. 41, № 4. – P. 358-364.

242. Nam, I. C. Pharyngolaryngeal symptoms associated with thyroid disease / I. C. Nam, Y. H. Park // Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. – 2017. – Vol. 25. – P. 69-74.

243. Ngeow, J. PTEN in Hereditary and Sporadic Cancer / J. Ngeow, C. Eng // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. – 2020. – Vol. 10, № 4 – Art. a036087.

244. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features / I. Amendoeira, T. Maia, M. Sobrinho-Simões // Endocrine-Related Cancer. – 2018. – Vol. 100, № 5S. – P. 533S-535S.

245. Non-recurrent Laryngeal Nerve During Intraoperative Neuromonitoring Thyroidectomy: A Case Report and Literature Review / D. Inversini, S. Gianazza,

M. Annoni [et al.] // Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. – 2024. – Vol 12. – Art. 23247096241273099.

246. Optimization of Intraoperative Neural Monitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve in Thyroid Surgery / C. Y. Hsieh, H. Tan, H. F. Huang [et al.] // Medicina. – 2022. – Vol. 58, № 4. – P. 495.

247. Osteopontin Levels in Patients with Papillary Thyroid Cancer According to the Presence of Hashimoto's Thyroiditis / S. H. Park, C. S. Park, Kim Young [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 2447-2451.

248. Panchangam, R. B. Prognostic impact of focal poorly differentiated areas in follicular differentiated thyroid cancer: is it a distinct entity from poorly differentiated thyroid cancer? / R. B. Panchangam, P. Puthenveetil, S. Mayilvaganan // Indian Journal of Surgical Oncology. – 2022. – Vol. 13. – P. 157-163.

249. Papillary thyroid cancer with Hashimoto's thyroiditis attenuates the tumour aggressiveness through the up-regulation of E-cadherin and TGF-beta expression / S. J. Kim, S. E. Lee, Y. I. Kim [et al.] // Clinical and Experimental Medicine. – 2023. – Vol. 23, № 3. – P. 833-840.

250. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations / M. I. Abdullah, S. M. Junit, K. L. Ng [et al.] // International Journal of Medical Sciences. – 2019. – Vol. 16. – P. 450-460.

251. Papillary thyroid carcinoma behavior: Clues in the tumor microenvironment / K. Bergdorf, D. C. Ferguson, M. Mehrad [et al.] // Endocrine-Related Cancer. – 2019. – Vol. 26. – P. 601-614.

252. Papillary Thyroid Carcinoma Emerging from Hashimoto Thyroiditis Demonstrates Increased PD-L1 Expression, Which Persists with Metastasis / D. Lubin, E. Baraban, A. Lisby [et al.] // Endocrine Pathology. – 2018. – Vol. 29. – P. 317-323.

253. Papillary Thyroid Carcinoma Landscape and Its Immunological Link With Hashimoto Thyroiditis at Single-Cell Resolution / J. Pan, F. Ye, C. Yu [et al.] // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2021. – Vol. 9. – Art. 758339.

254. Papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis: impact and correlation / S. Yao, H. Zhang // Frontiers in Endocrinology. – 2025. – Vol. 16. –

Art. 1512417.

255. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation / Y. Ito, A. Miyauchi, M. Kihara [et al.] // Thyroid. – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 27-34.

256. Patients with chronic autoimmune thyroiditis are not at higher risk for developing clinically overt thyroid cancer: A 10-year follow-up study / M. Rotondi, G. Groppelli, L. Croce [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2020. – Vol. 183. – P. 317-323.

257. Patients With Hashimoto's Thyroiditis / Y. Min, Y. Huang, M. Wei [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 713475.

258. Perforin expression by thyroid-infiltrating T cells in autoimmune thyroid disease / Z. Wu, E. R. Podack, J. M. McKenzie [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. – 1994. – Vol. 98. – P. 470-477.

259. Positive effect of RORγt on the prognosis of thyroid papillary carcinoma patients combined with Hashimoto’s thyroiditis / R. Zeng, Y. Lyu, G. Zhang [et al.] // American Journal of Translational Research. – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. 3011-3024.

260. Postoperative vocal fold palsy in patients undergoing thyroid surgery with continuous or intermittent nerve monitoring / R. Schneider, C. Sekulla, A. Machens [et al.] // British Journal of Surgery. – 2015. – Vol. 102. -P. 1380-1387.

261. Predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma combined with Hashimoto's thyroiditis: a preoperative study / P. Lou, Y. Huang, H. Li [et al.] // BMC Cancer. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 425.

262. Predictive Risk-Scoring Model for Central Lymph Node Metastasis and Predictors of Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma / L. H. Jiang, K. X. Yin, Q. L. Wen [et al.] // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 710.

263. Pre-existing Thyroid Autoimmunity and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case-Control Study of US Active-Duty Personnel / D. S. McLeod, S. A. Bedno, D. S. Cooper [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40. – P. 2578-2587.

264. Pre-existing Thyroiditis Ameliorates Papillary Thyroid Cancer: Insights From a New Mouse Model / F. Pani, Y. Yasuda, G. Di Dalmazi [et al.] // Endocrinology.

– 2021. – Vol. 162. – Art. bqab144.

265. Prevalence and phenotypic correlations of EIF1AX mutations in thyroid nodules / A. Karunamurthy, F. Panebianco, S. J. Hsiao [et al.] // Endocrine-Related Cancer. – 2016. – Vol. 3. – P. 295-301.

266. Prevalence of Hashimoto Thyroiditis in Adults With Papillary Thyroid Cancer and Its Association With Cancer Recurrence and Outcomes / D. Osborne, S. Xu, H. Huang [et al.] // JAMA Network Open. – 2021. – Vol. 4, № 7. – Art. e2118526.

267. Prevalence of Hashimoto's thyroiditis in papillary thyroid cancer and its association with aggressive characteristics / Z. F. Xu, H. Ge, N. Tang [et al.] // Gland Surgery. – 2025. – Vol. 14, № 3. – P. 451-461.

268. Prognostic significance of thyroglobulin antibody epitopes in differentiated thyroid cancer / G. A. Lupoli, O. E. Okosieme, C. Evans [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – Vol. 100, № 1. – P. 100-108.

269. Programmed death-ligand 1 overexpression is a prognostic marker for aggressive papillary thyroid cancer and its variants / S. Chowdhury, J. Veyhl, F. Jessa [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 22. – P. 32318-32328.

270. Projected estimates of cancer in Canada in 2020 / D. R. Brenner, H. K. Weir, A. A. Demers [et al.] // Canadian Medical Association Journal. – 2020. – Vol. 192, № 9. – P. 199-205.

271. Proteomics and Organoid Culture Reveal the Underlying Pathogenesis of Hashimoto’s Thyroiditis / H. Xiao, J. Liang, S. Liu [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 784975.

272. Proving the Superiority of Intraoperative Recurrent Laryngeal Nerve Monitoring over Visualization Alone during Thyroidectomy / B. Wojtczak, D. Marciniak, K. Kaliszewski [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 3. – Art. 880.

273. Pyo, J. S. Detection of tumor multifocality is important for prediction of tumor recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study and meta-analysis / J. S. Pyo, J. H. Sohn, G. Kang // Journal of Pathology and Translational Medicine. – 2016. – Vol. 50, № 4. – P. 278-286.

274. Radioactive iodine therapy for thyroid cancer coexisting with Hashimoto's

thyroiditis: a systematic review and meta-analysis / X. Y. Chen, Y. Tan, D. Wang, Z. X. Wei // The British Journal of Radiology. – 2024. – Vol. 97, № 1160. – P. 1423-1430.

275. Radioguided thyroidectomy for follicular tumors: Multicenric experience / D. Parmeggiani, C. Gambardella, R. Patrone [et al.] // International Journal of Surgery. – 2017. – Vol. 41, № 1. – P. 75-81.

276. Raphael, S. J. High-molecularweight cytokeratin 19 in the diagnosis of thyroid tumours / S. J. Raphael, G. McKeown-Eyssen, S. L. Asa // Modern Pathology. – 1994. – Vol. 7. – P. 295-300.

277. Ray, A. Mechanisms of regulatory B cell function in autoimmune and inflammatory diseases beyond IL-10 / A. Ray, B. N. Dittel // Journal of Clinical Medicine. – 2017. – Vol. 6. – P. 12.

278. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer / D. S. Ross, D. Litofsky, K. B. Ain [et al.] // Thyroid. – 2009. – Vol. 19, № 10. – P. 1043-1048.

279. Recurrent laryngeal nerve management in thyroid surgery: consequences of routine visualization, application of intermittent, standardized and continuous nerve monitoring / A. Anuwong, M. Lavazza, H. Y. Kim [et al.] // Updates in Surgery. – 2016. – Vol. 68. – P. 331-341.

280. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, D. S. Cooper, G. M. Doherty, B. R. Haugen [et al.] // Thyroid. – 2009. – Vol. 19, № 11. – P. 1167–1214.

281. Risk factors forcentral lymph node metastasis in CN0 papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis / W. Sun, X. Lan, H. Zhang [et al.] // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 10. – Art. e0139021.

282. Risk factors forlymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A systematic review andmeta-analysis / J. Mao, Q. Zhang, H. Zhang [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2020. – Vol. 11. – P. 265.

283. Risk genetic polymorphism and haplotype associated with papillary thyroid

cancer and their relation to associated diseases in Slovak population / M. Duffek, M. Skerenova, E. Halasova [et al.] // Bratislava Medical Journal. – 2022. – Vol. 123. – P. 475-448.

284. Role of Intraoperative Neuromonitoring to Identify External Branch of Superior Laryngeal Nerve During Thyroidectomy / S. Barman, A. Bhattacharjee, B. Mahanta, K. Nath // Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. – 2025. – Vol. 77, № 1. – P. 57-62.

285. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases / M. Rydzewska, M. Jaromin, I. E. Pasierowska [et al.] // Thyroid Research. – 2018. – Vol. 11. – P. 2.

286. Rotondi, M. Preexisting or Concomitant Thyroiditis in Papillary Thyroid Cancer: Something More Than a Mere Issue of Timing? / M. Rotondi, L. Chiovato // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2022. – Vol. 107, № 7. – P. 3084-3085.

287. Ryu, Y. J. Chronic lymphocytic thyroiditis protects against recurrence in patients with cN0 papillary thyroid cancer / Y. J. Ryu, J. H. Yoon // Surgical Oncology. – 2020. – Vol. 34. – P. 67-73.

288. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer / J. M. Mehnert, A. Varga, M. S. Brose [et al.] // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19. – P. 196.

289. Safety of continuous intraoperative vagus nerve neuromonitoring during thyroid surgery / T. Mathieson, W. Jimaja, F. Triponez [et al.] // BJS Open. – 2023. – Vol. 7, № 3. – Art. zrad039.

290. Safety profiles in the use of immune checkpoint inhibitors by patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases / J. A. Santos Freitas, M. M. da Silva Neto, C. K. Freitas de Lima [et al.] // Medicina Clínica. – 2025. – Vol. 164, № 2. – P. 53-60.

291. Şahin, Z. B. The effect of the presence of Hashimoto's thyroiditis on the frequency of papillary thyroid carcinoma subtypes / Z. B. Şahin, Z. A. Sayiner, E. Akarsu // Folia Medica. – 2025. – Vol. 67, № 1. – Art. e138135.

292. Severity of recurrent laryngeal nerve injuries in thyroid surgery / G. Dionigi,

C. W. Wu, H. Y. Kim [et al.] // World Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 40. – P. 1373-1381.

293. Significance of thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in medically treated Graves' disease / S. M. Constantinescu, J. Hospel, C. Daumerie [et al.] // European Thyroid Journal. – 2023. – Vol. 12. – Art. e230193.

294. Sinclair, C. F. Continuous intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve by eliciting the laryngeal adductor reflex (LAR-CIONM) / C. F. Sinclair, M. J. Tellez // Innovative Surgical Sciences. – 2022. – Vol. 7(3-4). – P. 79-85.

295. Single-Cell Transcriptome Analysis Reveals Inter-Tumor Heterogeneity in Bilateral Papillary Thyroid Carcinoma / T. Wang, J. Shi, L. Li [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 840811.

296. Single-cell transcriptomic analysis of the tumor ecosystems underlying initiation and progression of papillarythyroid carcinoma / W. Pu, X. Shi, P. Yu [et al.] // Nature Communications. – 2021. – Vol. 12. – Art. e6058.

297. Some posterior branches of extralaryngeal recurrent laryngeal nerves have motor fibers / I. Cho, M. G. Jo, S. W. Choi [et al.] // The Laryngoscope. – 2017. – Vol. 127. – P. 2678-2685.

298. Spencer, C. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer / C. Spencer, S. Fatemi // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 27. – P. 701-712.

299. Stefan, M. Genetics of thyroid-stimulating hormone receptor – relevance for autoimmune thyroid disease / M. Stefan, L. C. Faustino // Frontiers in Endocrinology. – 2017. – Vol. 8. – P. 57.

300. Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis / M. I. Cordioli, A. N. Cury, A. O. Nascimento [et al.] // Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. – 2013. – Vol. 57. – P. 445-449.

301. Success rate and learning curve of intraoperative neural monitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroidectomy / H. W. Choi, Y. B. Ji,

E. Kim [et al.] // Head & Neck. – 2021. – Vol. 43, № 12. – P. 3946-3954.

302. Tessler, F. N. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS): A user's guide / F. N. Tessler, W. D. Middleton, E. G. Grant // Radiology. – 2018. – Vol. 287, № 1. – P. 29-36.

303. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and the progress of papillary thyroid cancer / I. Lee, H. K. Kim, E. Y. Soh, J. Lee // World Journal of Surgery. – 2020. – Vol. 44. – P. 1506-1513.

304. The Association between Lymphocytic Thyroiditis and Papillary Thyroid Cancer Harboring Mutant BRAF: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Perampalam, K. Wu, M. Gild [et al.] // Thyroid. – 2024. – Vol. 34, № 9. – P. 1082-1093.

305. The association of discolored parathyroid glands and hypoparathyroidism following total thyroidectomy / B. H. Lang, D. T. Chan, F. C. Chow [et al.] // World Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 40, № 7. – P. 1611-1617.

306. The BRAF(V600E) mutation is not a risk factor for more aggressive tumor behavior in radiogenic and sporadic papillary thyroid carcinoma at a young age / L. Zurnadzhy, T. Bogdanova, T. I. Rogounovitch [et al.] // Cancers. – 2021. – Vol. 13, № 23. – Art. 6038.

307. The Changing Face of in vitro Culture Models for Thyroid Cancer Research: A Systematic Literature Review / D. Chew, V. Green, A. Riley [et al.] // Frontiers in Surgery. – 2020. – Vol. 7. – P. 43.

308. The clinicopathologic differences of central lymph node metastasis in predicting lateral lymph node metastasis and prognosis in papillary thyroid cancer associated with or without Hashimoto's thyroiditis / Y. Zhu, K. Zheng, H. Zhang [et al.] // Tumor Biology. – 2016. – Vol. 37. – P. 8037-8045.

309. The diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules is not affected by coexistent chronic autoimmune thyroiditis: Results from a cyto-histological series of patients with indeterminate cytology / M. Rotondi, M. Molteni, C. Cappelli [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2021. – Vol. 185. – P. 201-

208.

310. The effects of Hashimoto thyroiditis on lymph node metastases in unifocal and multifocal papillary thyroid carcinoma: a retrospective Chinese cohort study / F. Zhu, Y. B. Shen, F. Q. Li [et al.] // Medicine. – 2016. – Vol. 95, № 6. – Art. e2674.

311. The Immune Landscape of Papillary Thyroid Cancer in the Context of Autoimmune Thyroiditis / F. Pani, P. Caria, Y. Yasuda [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, № 17. – P. 4287.

312. The Impact of Coexistent Hashimoto's Thyroiditis on Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma / Y. Liu, H. J. Lv, S. Q. Zhang [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 772071.

313. The Impact of Hashimoto Thyroiditis on Thyroid Nodule Cytology and Risk of Thyroid Cancer / N. S. Morais, J. Stuart, H. Guan [et al.] // Journal of the Endocrine Society. – 2019. – Vol. 3, № 4. – P. 791-800.

314. The impact of Hashimoto thyroiditis on thyroid nodule cytology and risk of thyroid Cancer / N. Silva de Morais, J. Stuart, H. Guan [et al.] // Journal of the Endocrine Society. – 2019. – Vol. 3, № 4. – P. 791-800.

315. The impact of Hashimoto's thyroiditis on the clinical outcome of papillary thyroid cancer after radioactive iodine therapy: a propensity score matching study / J. Cao, Y. Sun, Y. Liu [et al.] // Endocrine. – 2025. – Vol. 87, № 1. – P. 178-187.

316. The model for predicting the central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma with Hashimoto's thyroiditis / Y. Lin, N. Cui, F. Li [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1330896.

317. The outcome of papillary thyroid cancer associated with Graves' disease: a case control study / R. Menon, C. G. Nair, M. Babu [et al.] // Journal of Thyroid Research. – 2018. – Vol. 82. – P. 53-94.

318. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt [et al.] // Systematic Reviews. – 2021. – Vol. 372. – Art. n71.

319. The relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and central neck lymph node metastasis in North American patients with papillary thyroid carcinoma /

S. M. Jara, K. A. Carson, S. I. Pai [et al.] // Surgery. – 2013. – Vol. 154. – P. 1272-1280.

320. The risk of thyroid cancer and sex differences in Hashimoto's thyroiditis, a meta-analysis / Y. Le, C. Geng, X. Gao, P. Zhang // BMC Endocrine Disorders. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 151.

321. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma / Y. Zhang, J. Dai, T. Wu [et al.] // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 140. – P. 1021-1026.

322. The tale of TILs in breast cancer: A report from The International Immuno-Oncology Biomarker Working Group / K. El Bairi, H. R. Haynes, E. Blackley [et al.] // npj Breast Cancer. – 2021. – Vol. 7. – P. 150.

323. The Utility of Intraoperative Neuromonitoring in Pediatric Surgical Oncology / B. S. Rich, E. G. Brown, D. H. Rothstein [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2023. – Vol. 58, № 9. – P. 1708-1714.

324. Theprognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers / A. J. Gentles, A. M. Newman, C. L. Liu [et al.] // Nature Medicine. – 2015. – Vol. 21. – P. 938-945.

325. Thyroglobulin antibodies as a potential predictive marker of papillary thyroid carcinoma in patients with indeterminate cytology / T. Karatzas, I. Vasileiadis, E. Zapanti [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 212, № 5. – P. 946-952.

326. Thyroglobulin Antibodies Could be a Potential Predictive Marker for Papillary Thyroid Carcinoma / I. Vasileiadis, G. Boutzios, G. Charitoudis [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2014. – Vol. 21, № 8. – P. 2725-2732.

327. Thyroid autoimmune antibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: a double-edged sword? / C. T. Shen, X. Y. Zhang, Z. L. Qiu [et al.] // Endocrine. – 2017. – Vol. 58, № 1. – P. 176-183.

328. Thyroid autoimmunity and risk of malignancy in thyroid nodules submitted to fineneedle aspiration cytology / G. Grani, A. Calvanese, G. Carbotta [et al.] // Head & Neck. – 2015. – Vol. 37, № 2. – P. 260-264.

329. Thyroid autoimmunity: is really associated with papillary thyroid

carcinoma? / A. Selek, B. Cetinarslan, I. Tarkun [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2016. – Vol. 274, № 3. – P. 1677-1681.

330. Thyroid cancer / D. W. Chen, B. H. Lang, D. S. McLeod [et al.] // The Lancet. – 2023. – Vol. 401. – P. 1531-1544.

331. Thyroid cancer phenotypes in relation to inflammation and autoimmunity / L. Pagano, C. Mele, M. T. Sama [et al.] // Frontiers in Bioscience-Landmark. – 2018. – Vol. 23, № 12. – P. 2267-2282.

332. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / S. Filetti, C. Durante, D. Hartl [et al.] // Annals of Oncology. – 2019. – Vol. 30. – P. 1856-1883.

333. Thyroid carcinoma coexisting with Hashimoto's thyreoiditis: clinicopathological and molecular characteristics clue up pathogenesis / C. Molnár, S. Molnár, J. Bedekovics [et al.] // Pathology & Oncology Research. – 2019. – Vol. 25. – P. 1191-1197.

334. Thyroid carcinoma: a review for 25 years of environmental risk factors studies / E. Kruger, E. A. Toraih, M. H. Hussein [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14. – Art. e6172.

335. Thyroid hormone therapy in differentiated thyroid cancer / G. Grani, V. Ramundo, A. Verrienti [et al.] // Endocrine. – 2019. – Vol. 66. – P. 43-50.

336. Tiedje, V. Therapeutic breakthroughs for metastatic thyroid cancer / V. Tiedje, J. A. Fagin // Nature Reviews Endocrinology. – 2020. – Vol. 16. – P. 77-78.

337. TissueInfiltrating LTi-Like Group 3 Innate Lymphoid Cells and T Follicular Helper Cells in Graves' and Hashimoto's Thyroiditis / A. Mohr, C. Trésallet, N. Monot [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 601.

338. TNF-alpha may exert different antitumor effects in response to radioactive iodine therapy in papillary thyroid cancer with/without autoimmune thyroiditis / D. C. Gheorghe, M. M. Stanciu, A. Zamfirescu, A. E. Stanciu // Cancers. – 2021. – Vol. 13. – P. 3609.

339. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons / A. Hauch, Z. Al-Qurayshi, G. Randolph, E. Kandil //

Annals of Surgical Oncology. – 2014. – Vol. 21, № 12. – P. 3844-3852.

340. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 8676 patients at a single institution / S. K. Kim, I. Park, J. W. Woo [et al.] // Surgery. – 2017. – Vol. 161, № 2. – P. 485-492.

341. Training in intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves reduces the risk of their injury during thyroid surgery / D. Kuryga, P. Wojskowicz, J. Szymczuk [et al.] // Archives of Medical Science. – 2019. – Vol. 17, № 5. – P. 1294-1302.

342. Transcriptomic signatures associated with autoimmune thyroiditis in papillary thyroid carcinoma and cancer immunotherapy-induced thyroid dysfunction / Y. Li, Y. Zang, T. Fan [et al.] // Computational and Structural Biotechnology Journal. – 2022. – Vol. 20. – P. 2391-2401.

343. Tumor-associated lymphocytes and increased FoxP3+ regulatory T cell frequency correlate with more aggressive papillary thyroid cancer / J. D. French, Z. J. Weber, D. L. Fretwell [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95. – P. 2325-2333.

344. Tumor-Infiltrating T Cells and the PD-1 Checkpoint Pathway in Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer / J. J. Bastman, H. S. Serracino, Y. Zhu [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2016. – Vol. 101. – P. 2863-2873.

345. Uhliarova, B. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma / B. Uhliarova, A. Hajtman // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. – 2018. – Vol. 84, № 6. – P. 729-735.

346. Uludağ, M. A review of methods for the preservation of laryngeal nerves during thyroidectomy / M. Uludağ, M. Tanal, A. İşgör // The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital. – 2018. – Vol. 52. – P. 79-91.

347. Uludag, M. The functional role of the pharyngeal plexus in vocal cord innervation in humans / M. Uludag, N. Aygun, A. Isgor // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2017. – Vol. 274. – P. 1121-1128.

348. Upregulation Of Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type C Associates

To The Combination Of Hashimoto's Thyroiditis And Papillary Thyroid Carcinoma And Is Predictive Of A Poor Prognosis / Y. Wu, J. Han, K. E. Vladimirovna [et al.] // OncoTargets and Therapy. – 2019. – Vol. 12. – P. e8479-8489.

349. Utility of the continuous intraoperative neuromonitoring in the prevention of the recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroid surgery. A prospective observational study / I. M. Senosiain, A. G. Urdiain, M. P. S. Egea [et al.] // Cirugía Española (English Edition). – 2023. – Vol. 101, № 7. – P. 466-471.

350. Vargas-Uricoechea, H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease / H. Vargas-Uricoechea // Cells. – 2023. – Vol. 12. – P. 918.

351. Viale, G. Mismatch Repair Deficiency as a Predictive Biomarker for Immunotherapy Efficacy / G. Viale, D. Trapani, G. Curigliano // BioMed Research International. – 2017. – Art. 4719194. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2017/4719194.

352. Visual identification and neuromonitoring vs. no sighting the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroid surgery: a randomized clinical trial / Q. Yuan, L. Zheng, J. Hou [et al.] // Updates in Surgery. – 2022. – Vol. 74, № 2. – P. 727-734.

353. Vitamin C Cytotoxicity and Its Effects in Redox Homeostasis and Energetic Metabolism in Papillary Thyroid Carcinoma Cell Lines / L. Tronci, G. Serreli, C. Piras [et al.] // Antioxidants. – 2021. – Vol. 10. – P. 809.

354. Warthin-like variant of papillary thyroid carcinoma: single institution experience / H. H. Jun, S. M. Kim, S. W. Hong [et al.] // ANZ Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 86, № 6. – P. 492-494.

355. WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. 4th ed. / R. V. Lloyd, R. Y. Osamura, G. Kloppel, J. Rosai. – Lyon, France : IARC Press, 2017. – Vol. 10. – P. 66-143.

356. Wiltshire, J. J. Balasubramanian SP. Systematic review of trends in the incidence rates of thyroid cancer / J. J. Wiltshire, T. M. Drake, L. Uttley // Thyroid. – 2016. – Vol. 26, № 11. – P. 1541-1552.

357. World Health Organization (WHO) classification / A. Bychkov // Pathology Outlines.com website. – Режим доступа:

https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidwho.html/ (Accessed July 25th, 2019).

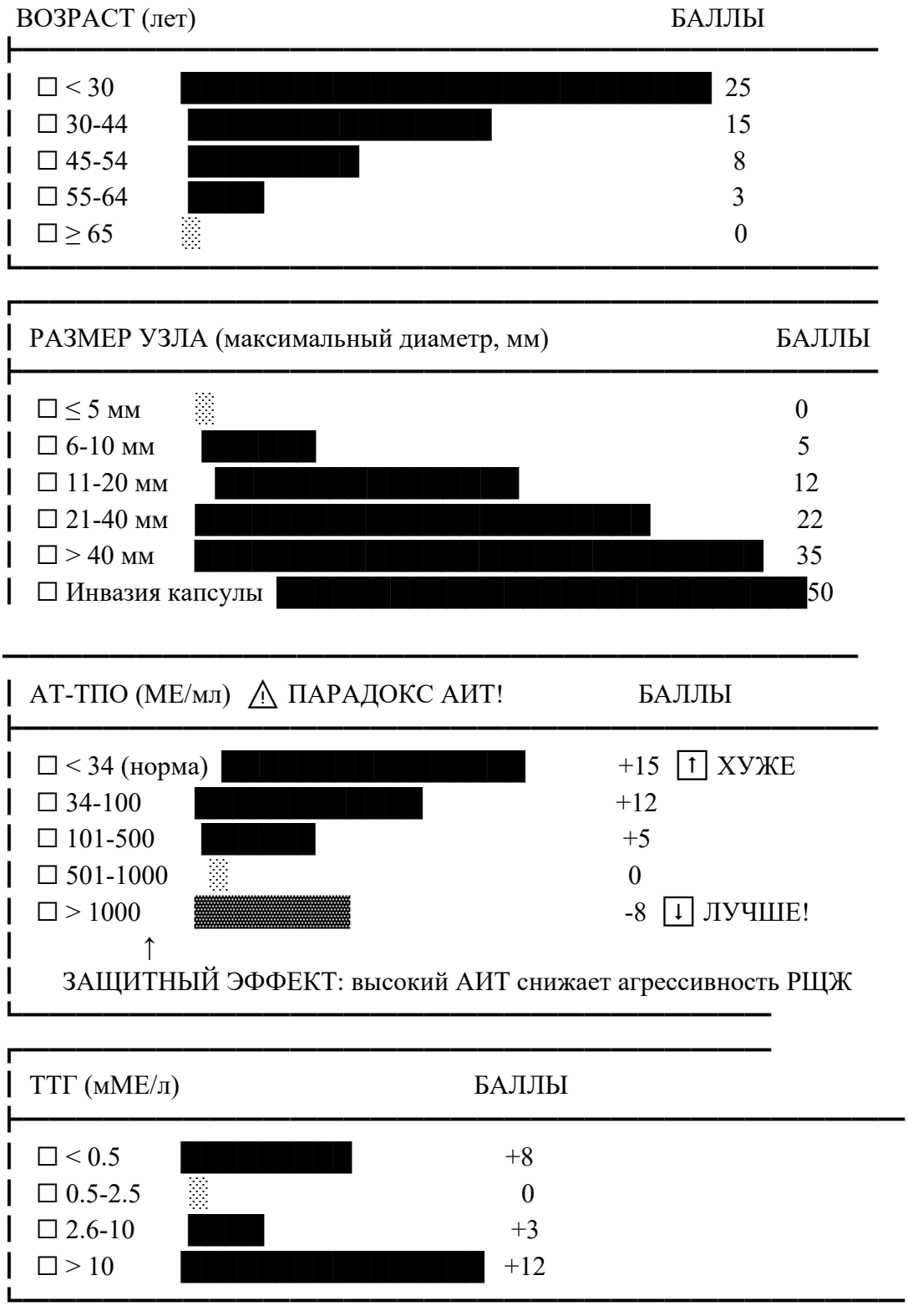
358. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis / S. Vaccarella, S. Franceschi, F. Bray [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375. – P. 614-617.

359. Zhang, Q. Assessment of causal association between autoimmune thyroiditis and thyroid cancer: A Mendelian randomization study / Q. Zhang, X. Lan // Medicine. – 2025. – Vol. 104, № 9. – Art. e41633.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Номограмма оценки риска лимфогенного метастазирования при раке ЩЖ с АИТ

ШАГ 1: ОТМЕЧАЕТСЯ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КАЖДОГО ПАРАМЕТРА



УЗИ-ПРИЗНАКИ	БАЛЛЫ
☐ Гипоэхогенность	+8
☐ Микрокальцинаты (псаммомные тельца) ⚠	+15
☐ Неровные/размытые границы	+10
☐ Форма "выше, чем шире" (taller-than-wide)	+12
☐ Центральная васкуляризация (III-IV)	+7
☐ Нарушение капсулы ЩЖ	+25
СУММА УЗИ: _____	

ЦИТОЛОГИЯ (Bethesda)	БАЛЛЫ
☐ I - II (неинформативно/доброкачественное)	0
☐ III (атипия, AUS/FLUS)	+5
☐ IV (фолликулярная неоплазия)	+8
☐ V (подозрение на малигнизацию)	+18
☐ VI (малигнизация)	+22
☐ BRAF мутация	+2

ШАГ 2: ПОДСЧЕТ ОБЩЕЙ СУММЫ БАЛЛОВ

ВОЗРАСТ + РАЗМЕР: + АТ-ТПО: + ТТГ + УЗИ: + BETHESDA+BRAF: = ИТОГО БАЛЛОВ:

ШАГ 3: ОЦЕНКА РИСКА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПО ШКАЛЕ:

ШКАЛА ОЦЕНКИ РИСКА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ (N1)

-10	0	20	40	70	100	150	200+
<2%	5%	15%	35%	55%	75%	90%	
ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	НИЗКИЙ		УМЕРЕННЫЙ		ВЫСОКИЙ		ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ
< 20 баллов	20-40 баллов		41-70 баллов		71-100 баллов		> 100 баллов

ШАГ 4: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

◍ < 20 БАЛЛОВ | РИСК N1: < 5% | ОЧЕНЬ НИЗКИЙ

ТАКТИКА:
- Активное наблюдение (если микрокарцинома <1 см + возраст >60)
- Гемитиреоидэктомия БЕЗ лимфодиссекции
- Интраоперационно: визуальная оценка лимфоузлов VI уровня
- Мониторинг: УЗИ + ТГ каждые 12 месяцев

◍ 20-40 БАЛЛОВ | РИСК N1: 5-15% | НИЗКИЙ

ТАКТИКА:
- Гемитиреоидэктомия (если узел <2 см, односторонний)
- ИЛИ Тотальная тиреоидэктомия (при двусторонних узлах, >2 см)
- Профилактическая ЦЛД НЕ показана (низкий выход)
- Удаление только визуально подозрительных л/у
- Мониторинг: УЗИ каждые 6 месяцев первый год

◍ 41-70 БАЛЛОВ | РИСК N1: 15-35% | УМЕРЕННЫЙ

ТАКТИКА:
- Тотальная тиреоидэктомия ОБЯЗАТЕЛЬНО
- Профилактическая центральная лимфодиссекция (ЦЛЭ, уровень VI)
- При интраоперационном обнаружении метастазов → расширить до боковой ЛЛЭ II-V уровни
- Рассмотреть адъювантную РЙТ 30-50 мКи (если pN1a)
- Мониторинг: УЗИ + ТГ каждые 6 месяцев 2 года

◍ 71-100 БАЛЛОВ | РИСК N1: 35-55% | ВЫСОКИЙ

ТАКТИКА:
- Тотальная тиреоидэктомия + ЦЛЭ
- Боковая лимфодиссекция (II-V) при клинически позитивных л/у
- Предоперационное УЗИ шеи + КТ (оценка боковых зон)
- Адъювантная РЙТ 50-100 мКи (высокая вероятность)
- Супрессивная терапия L-T4 (ТТГ <0.1 мМЕ/л)
- Мониторинг: УЗИ + ТГ каждые 3-6 месяцев

◍ > 100 БАЛЛОВ	РИСК N1: > 55%	ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ

ТАКТИКА:
- Тотальная тиреоидэктомия + РАСШИРЕННАЯ лимфодиссекция:
  - ЦЛЭ(уровень VI) обязательно
  - Боковая ЛЛЭ (II-V) с обеих сторон (при N1b)
- Предоперационная КТ/МРТ шеи и средостения
- Резекция прилежащих структур при инвазии (трахея, пищевод)
- Адъювантная РЙТ 100-150 мКи ОБЯЗАТЕЛЬНО
- Агрессивная супрессия ТТГ (<0.1 мМЕ/л) пожизненно
- Мониторинг: УЗИ + ТГ каждые 3 месяца, ПЭТ-КТ при рецидиве

ВАЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ:

1. **Парадокс с АИТ:** пациенты с высоким титром АТ-ТПО (>1000 МЕ/мл) имеют лучший прогноз! Механизм: хроническая лимфоцитарная инфильтрация создает "иммунный барьер" → РЩЖ+АИТ менее агрессивен, чем РЩЖ без АИТ.

2. **Возраст**: молодые пациенты (<30 лет) → высокая агрессивность даже при малых узлах → рассмотреть более радикальную операцию.

3. **Микрокальцинаты:** наиболее специфичный УЗИ-признак для папиллярного РЩЖ (90% специфичность). Их наличие → +15 баллов автоматически.

4. **Интраоперационная оценка:** если при ревизии обнаружены явные метастазы в л/у → расширить объем до ЦЛЭ или ЛЛЭ независимо от предоперационных баллов.

5. **Ограничения:**

- Не применима для медуллярного/анапластического рака