

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР
ЕНДОКРИННОЇ ХІРУРГІЇ, ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ
ОРГАНІВ І ТКАНИН,
МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Ліщинський Павло Олександрович

УДК: 616.441-006.6-033.2-07-08

**ДИСЕРТАЦІЯ
ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ МЕТАСТАЗУВАННЯ ПАПІЛЯРНОЇ
КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ДООПЕРАЦІЙНОМУ
ЕТАПІ**

Галузь знань 22 Охорона здоров'я
За спеціальністю 222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

_____Ліщинський П.О.

Науковий керівник – Товкай Олександр Андрійович доктор медичних наук,
професор

Науковий керівник – Земсков Сергій Володимирович, доктор медичних
наук, професор

Київ - 2023

АНОТАЦІЯ

Лищинський П.О. Визначення предикторів метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози на доопераційному етапі. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, Київ – 2023.

Дисертація присвячена проблемі ефективності доопераційної ультразвукової діагностики місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ), визначенню предикторів метастазування зі створенням прогностичної моделі та доцільності профілактичної лімфодисекції шиї у пацієнтів з ПРЩЗ.

З метою визначення діагностичної цінності ультразвукового дослідження лімфатичних вузлів центрального колектора шиї при виявленні локорегіонарних метастазів папілярного раку щитоподібної залози на доопераційному етапі, та можливості візуалізації цих метастазів на УЗД в залежності від їх розміру, опрацьовано дані 237 пацієнтів. До уваги брались УЗД центральних лімфовузлів шиї на предмет наявності метастазів ПРЩЗ на доопераційному етапі та патогістологічне дослідження (ПГД) лімфатичних вузлів після операції.

Встановлено, що чутливість УЗД у виявленні метастазів у центральні лімфовузли шиї (ЦЛВШ) є низькою – 0,49, це зумовлено тим що 76,5% метастазів у нашому дослідженні потрапляють у інтервал розмірів до 0,6 см, вірогідність виявлення яких не перевищує 0,47.

Виявлено, що специфічність УЗД ЦЛВШ є високою: 0,96 - якщо метастаз виявлено, то з 95% вірогідністю він буде розпізнаний.

Якщо розмір метастазу у ЦЛВШ $\geq 1,2$ см, вірогідність його виявлення на УЗД - 95%.

Було визначено, що прогностична цінність позитивного результату: 0,92 (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,88 - 0,95), тобто якщо метастаз ПРЦЗ виявлений на УЗД, це, як правило, підтвердиться гістологічно, а от прогностична цінність негативного результату: 0,64 (95%ДІ: 0,58 - 0,70) - негативний результат УЗД часто є помилковим.

Для визначення ультразвукових ознак папілярного раку щитоподібної залози, які можуть бути предикторами місцевого метастазування, опрацьовано ультразвукові результати дослідження 301 хворого. Пацієнти прооперовані з приводу папілярного раку щитоподібної залози з низьким ризиком рецидиву, в об'ємах: тиреоїдектомія або гемітиреоїдектомія, центральна лімфодисекція шиї в період з січня 2018 по грудень 2020 років. Серед них хворі з метастазами за результати ПГД (n=117), та пацієнти без метастазів (n=184), які віднесені до контрольної групи.

Враховувались такі УЗ-ознаки пухлини: субкапсулярне розташування, розмір, нерівність меж, нечіткість меж, фіброзні зміни, наявність кальцифікації, наявність кістоподібної дегенерації, неоднорідна ехоструктура.

За результатами поперечного когортного ретроспективного моноцентрового дослідження, субкапсулярне розташування та наявність кальцифікатів має позитивний зв'язок з наявністю регіонарних метастазів (Cramer's V = 0,2735 та 0,1625 відповідно, $p < 0,01$). Крім того, значуща різниця у частоті зустрічальності виявлена також для ультразвукової ознаки «нечіткість меж» ($p < 0,05$). Такі сонографічні ознаки як «нерівність меж», «кістоподібна дегенерація», «фіброзні зміни» та «неоднорідна ехоструктура» пухлини за даними ультразвукового дослідження, не мають зв'язку з регіонарним метастазуванням папілярного раку щитоподібної залози.

Також виявлено зв'язок розміру первинної пухлини папілярного раку щитоподібної залози з наявністю метастазів. З метою перевірки гіпотези про наявність зв'язку між розміром і виявленням метастазів було проведено ROC-аналіз. Величина площі під кривою (AUC), визначена за методом DeLong, дорівнює 0,740 (95% ДІ: 0,684 - 0,795), що відповідає середній якості тесту. Коефіцієнт Юдена становить 0,4051. При обиранні точки відсікання ≥ 10 мм забезпечується чутливість тесту 0,829 (або 82,9%) при специфічності 0,576 (57,6%).

Наявність мікрокальцифікатів пухлини, субкапсулярне розташування, нечіткість контурів та розмір пухлини більше 1,0 см можуть бути незалежними предикторами метастазування папілярного раку щитоподібної залози. Нерівні контури, кістоподібна дегенерація, фіброзні зміни, неоднорідність ехоструктури пухлини не можуть бути предикторами метастазування.

Також, з метою оцінки чинників, які підвищують ризик місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози, та обґрунтування доцільності профілактичної центральної дисекції ший, проаналізовано результати клінічного та ультразвукового методів дослідження 514 пацієнтів, у яких на доопераційному етапі не було цитологічно підтверджено наявності метастазування (cN0).

Серед них хворі, у яких виявлено метастази ПРЩЗ на ПГД (n=240) та пацієнти без метастазів ПРЩЗ, віднесених до контрольної групи (n=274). Враховувались такі ознаки: 1) мультифокальність ураження щитоподібної залози; 2) вік пацієнтів; 3) стать; 4) тиреоїдит; 5) розмір домінантної пухлини; 6) інвазія в жирову клітковину.

За результатами дослідження, такі фактори як інвазія у жирову клітковину ($p < 0,01$) (діагностична ефективність (ДЕ) 64,8%), розмір пухлини більше 1,3 см ($p < 0,001$) (ДЕ 66,7%), вік пацієнта до 47 років ($p < 0,001$) (ДЕ

60,0%), чоловіча стать ($p < 0,05$), можуть слугувати незалежними предикторами підвищеного ризику місцевого метастазування ПРЩЗ.

У свою чергу, тиреоїдит (у контрольній групі пацієнти з тиреоїдитом зустрічаються частіше ніж в основній ($p < 0,05$)), контрлатеральне ураження щитоподібної залози ($p > 0,05$), мультифокальність ураження ($p > 0,05$) не можуть слугувати надійними прогностичними факторами підвищеного ризику наявності метастазів ПРЩЗ.

Частота виявлення метастазів за результатами післяопераційного ПГД, за умов, що на доопераційному етапі метастази не були верифіковані цитологічно, становить 25,8%, що є аргументом на користь виконання профілактичної центральної дисекції шиї.

Окремо, з метою оцінки передопераційних клінічних предикторів, які підвищують ймовірність мінімальної екстратиреоїдної інвазії (ЕТІ) папілярного раку щитоподібної залози, проаналізовано дані 514 пацієнтів серед яких пацієнти з мінімальною ЕТІ, визначеною на ПГД ($n=169$) та пацієнти контрольної групи – без ЕТІ ($n=345$). Для проведення аналізу враховувались такі ознаки: 1) вік; 2) стать; 3) розмір домінантної пухлини.

За результатами дослідження, розмір пухлини ПРЩЗ більше 10 мм, з діагностичною ефективністю 61,9%, підвищує ймовірність ЕТІ, що також є аргументом на користь виконання центральної дисекції шиї, лімфаденектомії під час оперативного втручання для пацієнтів з розміром пухлини більше 10 мм.

З метою прогнозу наявності місцевих метастазів ПРЩЗ, створена математична модель. Статистично опрацьовані результати комплексного клініко-інструментального обстеження 401 пацієнта з папілярним раком щитоподібної залози. Серед них пацієнти з доведеними метастазами ПРЩЗ на ПГД ($n=179$), та пацієнти без метастазів ПРЩЗ ($n=222$), які віднесені до контрольної групи. Частка пацієнтів з виявленими метастазами за результатами ПГД сягала 44,6%.

При проведенні аналізу враховувались такі ознаки, як фактори ризику: 1) субкапсулярне розташування пухлини; 2) розмір; 3) нечіткість меж; 4) наявність ділянок кальцифікації (мікрокальцифакати); 5) вік пацієнта.

При проведенні ROC-аналізу визначення площі під ROC-кривою з відповідними довірчими інтервалами виконували за методом D. DeLong.

За допомогою методу бінарної логістичної регресії, використовуючи групу з 401 пацієнта у якості навчальної вибірки, ми створили прогностичну модель, яка враховує 5 факторів ризику, вказані вище.

Показано, що отримана прогностична модель забезпечувала наступні операційні характеристики: чутливість – 75,4 %, специфічність – 76,1 %, діагностична ефективність – 75,8 %. З метою оцінки якості моделі було виконано процедуру ROC-аналізу. Отримані наступні результати: $AUC=0,797$ (95 % ДІ: 0,753-0,841), що відповідає хорошій якості моделі, індекс Юдена $J=0,5155$.

При перевірці якості моделі на контрольній групі з 100 осіб отримано такі результати: чутливість – 72,2 %, специфічність – 75,0 %, діагностична ефективність – 74,0 %.

Встановлено, що практичне застосування математичної моделі на основі ультразвукових предикторів та віку пацієнта дає змогу прогнозувати наявність локальних метастазів ПРЩЗ на доопераційному етапі з діагностичною ефективністю 75,8%.

Враховуючи те, що вірогідність виявлення більшості метастазів у центральні лімфатичні вузли шиї на УЗД, невисока і становить 0,47 (47%), а частота виявлення метастазів на ПГД завдяки центральній дисекції шиї висока - 25,8% - виконання профілактичної центральної дисекції шиї, лімфаденектомії для зниження ризиків пролонгації процесу, можна вважати обґрунтованою.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози, фактори ризику, метастази, прогностичний фактор, математична модель.

ABSTRACT

Lishchynskyi P. Determination of predictors of metastasis of papillary thyroid carcinoma at the preoperative stage. - Qualification of scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine." - Bogomolets National Medical University, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv - 2023.

The dissertation is devoted to the problem of the effectiveness of preoperative ultrasound diagnostics of local metastasis of papillary thyroid cancer (PTC), the determination of predictors of metastasis with the creation of a prognostic model, and the feasibility of prophylactic neck lymph node dissection in patients with PTC.

To determine the diagnostic value of ultrasound examination of the lymph nodes of the central neck collector in detecting locoregional metastases of papillary thyroid cancer at the preoperative stage and the possibility of visualizing these metastases on ultrasound depending on their size, data from 237 patients were processed. Ultrasonography of the central lymph nodes of the neck for the presence of thyroid metastases at the preoperative stage and pathohistological examination (PHE) of the lymph nodes after surgery were taken into account.

It was established that the sensitivity of ultrasound in detecting metastases in the central lymph nodes of the neck (CLN) is low - 0.49 since 76.5% of metastases in our study fall into the size range of up to 0.6 cm, the probability of detection of which does not exceed 0.47.

It was found that the specificity of ultrasound of the CLN is high: 0.96 - if metastasis is detected, it will be recognized with a 95% probability.

If the size of the metastasis in the CLN is ≥ 1.2 cm, the probability of its detection on ultrasound is 95%.

The prognostic value of a positive result was determined to be: 0.92 (95% confidence interval (CI): 0.88 - 0.95), i.e. if a metastasis is detected on ultrasound, it is usually confirmed histologically, but the predictive value of a negative result is 0.64 (95% CI: 0.58 - 0.70) - a negative ultrasound result is often false.

To determine the ultrasound signs of papillary thyroid cancer, which can be predictors of local metastasis, the ultrasound results of 301 patients were processed. Patients were operated on for papillary thyroid cancer with a low risk of recurrence, in the following volumes: thyroidectomy or hemithyroidectomy, central neck lymphadenectomy in the period from January 2018 to December 2020. These included patients with metastases according to the results of PHE (n=117) and patients without metastases (n=184), who were assigned to the control group.

The following ultrasound features of the tumor were considered: subcapsular location, size, border irregularity, border indistinctness, fibrous changes, calcification, cystic degeneration, and heterogeneous echostructure.

According to the results of a cross-sectional cohort retrospective monocentre study, subcapsular location and the presence of calcifications were positively associated with the presence of regional metastases (Cramer's V = 0.2735 and 0.1625, respectively, $p < 0.01$). In addition, a significant difference in the frequency of occurrence was also found for the ultrasound sign of "border indistinctness" ($p < 0.05$). Such sonographic signs as "border irregularity", "cystic degeneration", "fibrous changes" and "heterogeneous echo structure" of the tumor according to ultrasound examination have no association with regional metastasis of papillary thyroid cancer.

The size of the primary tumor of papillary thyroid cancer was also found to be associated with the presence of metastases. A ROC analysis was performed to test the hypothesis that there is a relationship between size and metastasis detection. The area under the curve (AUC), determined by the DeLong method, was 0.740 (95% CI: 0.684 - 0.795), which corresponds to the average quality of the test. The coefficient of Juden is 0.4051. When a cut-off point of ≥ 10 mm is

selected, the test sensitivity is 0.829 (or 82.9%) with a specificity of 0.576 (57.6%).

The presence of tumor microcalcifications, subcapsular location, indistinct contours, and tumor size greater than 1.0 cm may be independent predictors of metastatic papillary thyroid cancer. Uneven contours, cystic degeneration, fibrous changes, and heterogeneity of the tumor echo structure cannot be predictors of metastasis.

In addition, to assess the factors that increase the risk of local metastasis of papillary thyroid cancer and to justify the feasibility of prophylactic central neck dissection (PCND), the results of clinical and ultrasound examination of 514 patients who had no cytological evidence of metastasis (cN0) at the preoperative stage were analyzed.

Among them were patients who had detected metastases of the PTC on the PHE (n=240) and patients without metastases of the PTC, referred to the control group (n=274). The following features were taken into account: 1) multifocality of thyroid lesions; 2) age of patients; 3) gender; 4) thyroiditis; 5) size of the dominant tumor; 6) invasion of adipose tissue.

According to the study results, such factors as an invasion into adipose tissue ($p < 0.01$) (diagnostic efficiency (DE) 64.8%), tumor size greater than 1.3 cm ($p < 0.001$) (DE 66.7%), patient age under 47 years ($p < 0.001$) (DE 60.0%), male sex ($p < 0.05$) can serve as independent predictors of increased risk of local metastasis of the PTC.

In turn, thyroiditis (patients with thyroiditis are more common in the control group than in the main group ($p < 0.05$)), contralateral thyroid lesions ($p > 0.05$), multifocal lesions ($p > 0.05$) cannot serve as reliable prognostic factors for increased risk of PTC metastases.

The frequency of detection of metastases by the results of postoperative PHE, provided that the metastases were not verified cytologically at the

preoperative stage, is 25.8%, which is an argument in favor of performing prophylactic central neck dissection.

Separately, to assess preoperative clinical predictors that increase the likelihood of minimal extrathyroidal invasion (ETI) of papillary thyroid cancer, data from 514 patients were analyzed, including patients with minimal ETI detected on PHE (n=169) and patients in the control group without ETI (n=345). The following characteristics were taken into account for the analysis: 1) age; 2) gender; and 3) size of the dominant tumor.

According to the results of the study, the size of the PTC tumor greater than 10 mm, with a diagnostic efficiency of 61.9%, increases the likelihood of ETI, which is also an argument in favor of performing central neck dissection and lymphadenectomy during surgery for patients with a tumor size greater than 10 mm.

A mathematical model was created to predict the presence of local metastases of the PTC. The results of a comprehensive clinical and instrumental examination of 401 patients with papillary thyroid cancer were statistically processed. Among them were patients with proven metastases of the PTC to the PHE (n=179) and patients without PTC metastases (n=222), who were included in the control group. The proportion of patients with detected metastases by PHE was 44.6%.

The following risk factors were taken into account in the analysis: 1) subcapsular location of the tumor; 2) size; 3) indistinct borders; 4) presence of calcification areas (microcalcifications); 5) patient's age.

When performing ROC analysis, the area under curve with the corresponding confidence intervals was determined by the method of D. DeLong.

Using the method of binary logistic regression, using a group of 401 patients as a training sample, we created a prognostic model that takes into account the 5 risk factors mentioned above.

It was shown that the obtained prognostic model provided the following operational characteristics: sensitivity - 75.4 %, specificity - 76.1 %, diagnostic efficiency - 75.8 %. To assess the quality of the model, the ROC analysis procedure was performed. The following results were obtained: $AUC = 0.797$ (95% CI: 0.753-0.841), which corresponds to good model quality, and Juden's index $J = 0.5155$.

When checking the quality of the model on a control group of 100 people, the following results were obtained: sensitivity - 72.2 %, specificity - 75.0 %, diagnostic efficiency - 74.0 %.

It has been established that the practical application of a mathematical model based on ultrasound predictors and patient age allows for predicting the presence of local metastases of the prostate at the preoperative stage with a diagnostic efficiency of 75.8%.

Given that the probability of detecting most metastases to the central lymph nodes of the neck on ultrasound is low and amounts to 0.47 (47%), and the frequency of detection of metastases to the PHE due to central neck dissection is high: 25.8% - the performance of prophylactic central neck dissection and lymphadenectomy to reduce the risk of prolongation of the process can be considered reasonable.

Keywords: papillary thyroid cancer, risk factors, metastases, prognostic factor, mathematical model.

Список праць опублікованих за темою дисертації

Публікації в наукометричних базах Scopus, WOS:

1. Ліщинський ПО, Товкай ОО, Земсков СВ, Паламарчук ВО, Дронов ОІ. Визначення ультразвукових ознак папілярного раку щитоподібної залози як предикторів місцевого метастазування. Проблеми ендокринної патології. 2022;4:36-44. doi: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.4.05>

Публікації у фахових виданнях України:

2. Ліщинський ПО, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Товкай ОА. Клініко-морфологічні чинники, що підвищують ризик локорегіонарного метастазування папілярного раку щитоподібної залози. Clinical Endocrinology and Endocrine Surge. 2021;3:7-13. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-7>

3. Товкай ОА, Паламарчук ВО, Ліщинський ПО, Куц ВВ, Стоцька ЛВ, Чирков ЮЕ, Земсков СВ. Можливості ультразвукового дослідження у виявленні метастазів папілярного раку щитоподібної залози в центральні лімфатичні вузли шиї. Clinical Endocrinology and Endocrine Surge. 2020;3:7-15. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-3-7>

4. Ліщинський ПО, Паламарчук ВО, Мазур ОВ, Куц ВВ, Земсков СВ, Товкай ОА, Дронов ОІ. Клінічні предиктори мінімальної екстраорганної інвазії папілярного раку щитоподібної залози у жирову клітковину. УНММЖ. 2022;131(2):14-22. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.14-22](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.14-22)

5. Ліщинський ПО, Товкай ОА. Ультразвукові та демографічний предиктори місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози на доопераційному етапі. Прогностична модель. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;20(7): 492-497 <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1325>

6. Паламарчук ВО, Товкай ОА, Куц ВВ, Боднар МР, Войтенко ВВ, Мазур ОВ, Квітка ДМ, Ліщинський ПО, Доброродний ВБ. Систематична

профілактична дисекція шиї в лікуванні папілярного раку щитоподібної залози. Більше "за", ніж "проти". *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2020;3:25-37. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-3-25>

7. Паламарчук ВО, Товкай ОА, Куц ВВ, Боднар МР, Ліщинський ПО, Мазур ОВ, Квітка ДМ, Нечай ОП. Роль стимульованого тиреоглобуліну в прогнозуванні персистенції папілярного раку щитоподібної залози. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2020;2:17-33. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-2-17>.

8. Нечай ОП, Квітка ДМ, Ліщинський ПО, Романенко ЮІ, Белемець НІ, Куц ВВ, та ін. Вплив ожиріння на розвиток тиреоїдного раку: результати власних досліджень. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2020;4:39-49. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-39>

9. Нечай ОП, Квітка ДМ, Ліщинський ПО, Січінава РМ. Вплив ожиріння на розвиток раку щитоподібної залози: огляд літератури. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2020;16(3):272-277. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205278>.

10. Нечай ОП, Товкай ОА, Паламарчук ВО, Белемець НІ, Ніколаєнко СІ, Мазур ОВ, Квітка ДМ, Ліщинський ПО. Впровадження молекулярно-генетичного обстеження в діагностику тиреоїдного раку: власне дослідження. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2021;2:9-16. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-2-9>

11. Паламарчук ВО, Товкай ОА, Куц ВВ, Боднар МР, Войтенко ВВ, Мазур ОВ, Квітка ДМ, Ліщинський ПО, Доброродній ВБ. Систематична профілактична дисекція шиї в лікуванні папілярного раку щитоподібної залози. Більше "за", ніж "проти". *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2020;3:25-37. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-3-25>.

12. Паламарчук ВО, Товкай ОА, Куц ВВ, Боднар МР, Ліщинський ПО, Мазур ОВ, Квітка ДМ, Нечай ОП. Роль стимульованого тиреоглобуліну в прогнозуванні персистенції папілярного раку щитоподібної залози. *Clinical*

endocrinology and endocrine surgery. 2020;2:17-33. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-2-17>.

13. Ліщинський ПО, Чирков ЮЕ, Паламарчук ВО, Товкай ОА. Консервативні методи лікування метастазів в лімфатичні вузли ший високодиференційованого раку щитоподібної залози шляхом етанолової склеротерапії. Перші результати Clinical endocrinology and endocrine surgery. 2019;1:33-40. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2019-1-33>

Апробація матеріалів дослідження

14. Ліщинський ПО, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Товкай ОА. Клініко-морфологічні чинники які підвищують ризик метастазування папілярного раку щитоподібної залози у лімфатичні вузли ший. Сучасні підходи до діагностики та лікування пухлин голови та ший: матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України, м. Київ, 30 вересня – 2 жовтня 2021 р.

15. Ліщинський ПО, Товкай ОА, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Куц ВВ. Ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози як предикторів місцевого метастазування. Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 29-30 вересня 2022 р.

16. Ліщинський ПО, Паламарчук ВО, Стоцька ЛВ, Чирков ЮЕ, Товкай ОА. Можливості ультразвукового дослідження щодо виявлення метастазів папілярного раку щитоподібної залози в центральні лімфатичні вузли ший. Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 30 вересня -1 жовтня 2021 р.

17. Ліщинський ПО, Товкай ОА, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Куц ВВ. Доопераційні предиктори місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози. Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід : наук.-практ. конф. з міжнар. участю 25-26 травня 2023 року.

18. Ліщинський ПО, Паламарчук ВО, Куц ВВ, Земсков СВ, Товкай ОА. Оцінка ризику місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози на основі доопераційних клінічних та ультразвукових предикторів. Прогностична модель. 45 щорічне зібрання Європейської тиреоїдної асоціації = 45th Annual Meeting of the European Thyroid Association), Мілан, 9-12 вересня 2023.

19. Ліщинський ПО, Товкай ОА, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Куц ВВ. Ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози як предиктори місцевого метастазування: тези конф. Clinical endocrinology and endocrine surgery. 2022;4:91.

Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kee_2022_4_22

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ МЕТАСТАЗУВАННЯ ПАПІЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ДООПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ (огляд літератури).....	26
1.1. Стратифікація ризику рецидиву папілярного раку щитоподібної залози	26
1.2. Клініко-патологічні предиктори місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози	38
1.3. Ультразвукове дослідження у діагностиці локорегіонарних метастазів папілярного раку щитоподібної залози за пролонгації злюкисного процесу	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1. Дизайн дослідження, загальна характеристика груп пацієнтів, та визначення головних змінних дослідження та обсягу дослідження	56
2.2 Статистичні методи досліджень.....	64
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	67
3.1. Визначення можливостей ультразвукового дослідження у виявленні метастазів папілярного раку щитоподібної залози в центральні лімфатичні вузли шиї	67
3.2. Клініко-морфологічні чинники, що підвищують ризик локорегіонарного метастазування папілярного раку щитоподібної залози.....	73

3.3. Оцінка доопераційних клінічних факторів, що підвищують ризик мінімальної екстратиреоїдної інвазії папілярного раку щитоподібної залози, як одного з факторів підвищеного ризику метастазування	77
3.4. Розробка математичної моделі ранжування ризику місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози на основі доопераційних клінічних та ультразвукових предикторів	83
3.5. Обґрунтування доцільності профілактичної дисекції шиї, лімфаденектомії	92
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ	94
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	104
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	105
ДОДАТКИ	131

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТА	- Американська тиреоїдна асоціація
ЕТЕ	- Екстратиреоїдна екстензія
КТ	- Комп'ютерна томографія
МВМ	- Метахронні віддаленні метастази
МПРЩЗ	- Метастази папілярного раку щитоподібної залози
МРНК	- Мікро-рибонуклеїнова кислота
ПЕТ	- Позитронно-емісійна томографія
ПРЩЗ	- Папілярний рак щитоподібної залози
РЙТ	- Радіойодтерапія
РЩЗ	- Рак щитоподібної залози
СВМ	- Синхронні віддалені метастази
ТАПБ	- Тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія
УЗД	- Ультразвукове дослідження ¹⁸
ЦЛДШ	- Центральна лімфодисекція ший
ЦЛВШ	- Центральні лімфатичні вузли ший
ЩЗ	- Щитоподібна залоза
СЕУС	- УЗД з контрастним підсиленням
CLNM	- Метастази в центральні лімфатичні вузли
CLT	- лімфоцитарний тиреоїдит
СРТС	- класична папілярна карцинома
DFS	- Disease free survival (безрецидивна виживаність)
FVPTC	- фолікулярний варіант папілярної карциноми
NCS	- Кількість контактних поверхонь
RTE	- еластографія в реальному часі
ТСРТС	- високотинна папілярна карцинома
TIRADS	- Thyroid imaging reporting and data system
USE	- УЗД-еластографія

ВСТУП

Актуальність теми. Папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) є найпоширенішим злоякісним утворенням щитоподібної залози (ЩЗ), і хоча ПРЩЗ має чудовий прогноз, метастази в центральні лімфатичні вузли не є рідкістю [188]. У поточні роки глобальна поширеність раку щитоподібної залози стрімко зростає. ПРЩЗ є найбільш розповсюдженим типом раку ЩЗ, що становить близько 85% раків ЩЗ і становить 1% всіх злоякісних пухлин людини [71].

Не дивлячись на високу 5-річну виживаність, при благополучному прогнозі ПРЩЗ, який зазвичай може досягати 99%, велика частка пацієнтів з ПРЩЗ страждає від метастазування в шийні лімфатичні вузли (ЛВ). Навіть у пацієнтів із клінічно не враженими лімфатичними вузлами, частота метастазування в шийні лімфатичні вузли коливається від 20–50% за даними різних авторів [71]. Центральні шийні лімфатичні вузли ПРЩЗ з діаметром менше 1 см часто клінічно не визначаються [48]. Метастази в лімфатичні вузли є важливим фактором для обрання тактики лікування та прогнозу у пацієнтів з раком щитоподібної залози [93].

Зменшення випадків гіпердіагностики та агресивної лікувальної тактики папілярної карциноми щитоподібної залози є клінічно актуальним і важливим [102]. Профілактична центральна лімфодисекція шиї у пацієнтів без клінічно виявлених метастазів, за даними деяких авторів, залишається суперечливою, а прогностичні фактори метастазування в центральні лімфатичні вузли у пацієнтів з ПРЩЗ недостатньо чітко визначені [127].

Досі не існує єдиних професійних рекомендацій щодо лімфодисекції шиї, і чи потрібна профілактична шийна лімфодисекція. Група центральних ЛВ шиї вважається найбільш поширеним місцем метастазування ПРЩЗ і у рекомендаціях Американської асоціації щитоподібної залози (АТА) вказується, що застосовувати профілактичну дисекцію центральних ЛВ

доцільно, особливо для пацієнтів із первинними пухлинами категорії T3 або T4, та в той самий час, АТА не рекомендує застосовувати профілактичну латеральну лімфодисекцію шиї. Деякі вчені вважають, що профілактична дисекція центральних шийних ЛФ при карциномі ЩЗ може збільшити ризик ускладнень і має слабкий зв'язок із покращенням виживаності [71]. В той же час, китайські та японські дослідники рекомендують проводити профілактичну центральну лімфодисекцію шиї з належним захистом прищитоподібних залоз та поворотного гортанного нерва [186].

Згідно з дослідженнями, у пацієнтів з ПРЩЗ, як правило, були виявлені предиктори метастазування в лімфатичні вузли, які поділяються на три основні категорії: демографічні, ультразвукові та патологічні характеристики [173].

Загалом було проведено багато досліджень, що виявляли клінічні та патологічні фактори, які можуть підвищувати ризик метастазування у центральні лімфатичні вузли шиї у пацієнтів з ПРЩЗ без клінічно значимих метастазів у ЛФ шиї, але результати були суперечливими [101]. Щоб покращити способи виявлення метастазів у центральні лімфатичні вузли ПРЩЗ, дослідники все частіше намагалися передбачити метастази за клініко-патологічними та ультразвуковими характеристиками первинної пухлини ПРЩЗ або папілярної мікрокарциноми. Однак показники, що використовувались в минулих дослідженнях, були переважно поопераційними гістопатологічними характеристиками [170]. Тому стає все більш важливим виявити саме передопераційні ультразвукові ознаки пухлини ПРЩЗ що можуть слугувати предикторами регіонарного метастазування з метою подальшого визначення тактики лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота є фрагментом наукової тематики наукового відділу ендокринна хірургія Українського науково-практичного центру ендокринної

хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України: «Ризик-орієнтоване хірургічне лікування новоутворень щитоподібної залози та прищитоподібних залоз». НДР, реєстраційний номер 0120U000219.

Мета та завдання роботи. Мета дисертаційного дослідження - удосконалити методи доопераційної оцінки підвищеного ризику місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози шляхом вивчення клініко-морфологічних предикторів метастазування та обґрунтувати доцільність профілактичної центральної дисекції ший.

Для досягнення поставленої мети було необхідно вирішити наступні завдання:

1. Визначити можливості ультразвукового дослідження у виявленні метастазів папілярного раку щитоподібної залози в центральні лімфатичні вузли ший в умовах медичних закладів України.

2. Оцінити доопераційні клінічні фактори, що підвищують ризик мінімальної екстратиреоїдної інвазії папілярного раку щитоподібної залози, як одного з факторів підвищеного ризику метастазування.

3. Оцінити клініко-морфологічні чинники, що підвищують ризик місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози «Загальні термінологічні критерії для несприятливих подій» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)).

4. Розробити математичну модель ранжування ризику місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози на основі доопераційних предикторів.

5. Обґрунтувати доцільність профілактичної лімфодисекції ший.

Об'єкт дослідження: хворі на папілярний рак щитоподібної залози.

Предмет дослідження:

УЗД папілярного раку щитоподібної залози, з урахуванням сонографічних характеристик пухлини (нечіткість, нерівність меж, мікрокальцифікація, неоднорідність ехоструктури, кістоподібна дегенерація,

розмір пухлини, розташування відносно капсули щитоподібної залози). Патогістологічне дослідження щитоподібної залози (наявність тиреоїдиту), та пухлин папілярного раку щитоподібної залози (наявність мінімальної екстратиреоїдної інвазії). Профілактична центральна дисекція шиї, лімфаденектомія у хворих з папілярним раком щитоподібної залози з подальшим патогістологічним дослідженням на предмет наявності метастазів папілярного раку.

Методи дослідження: поставлені задачі вирішувалися за допомогою клінічних, ультразвукових, цитологічних, патоморфологічних, медико-статистичних методів дослідження (методи параметричної та непараметричної статистики (критерії Стюдента, Фішера, Уїлкоксона, Манна-Уїтні, хі-квадрат, кутове перетворення Фішера, тест Мак-Німара), кореляційний аналіз, логістична регресія, аналіз виживаності хворих – за методом Каплана-Майєра).

Наукова новизна роботи. Розроблена методика оцінки сукупності факторів підвищеного ризику місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози, використовуючи багатофакторний аналіз. Розроблена математична модель ранжування ризику місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози на основі доопераційних клінічних предикторів.

Виявлено, що чутливість УЗД у виявленні метастазів у центральні лімфовузли шиї (ЦЛВШ) є низькою – 0,49, це зумовлено тим що 76,5% метастазів потрапляють у інтервал розмірів до 0,6 см, вірогідність виявлення яких не перевищує 0,47. Якщо розмір метастазу у ЦЛВШ $\geq 1,2$ см, вірогідність його виявлення на УЗД становить 95%.

Доведено, що наявність мікрокальцифікатів пухлини, субкапсулярне розташування, нечіткість контурів та розмір пухлини більше 1,0 см можуть бути незалежними предикторами метастазування папілярного раку щитоподібної залози. Нерівні контури, кістоподібна дегенерація, фіброзні

зміни, неоднорідність ехоструктури пухлини не можуть бути предикторами метастазування.

Показано, що частота виявлення метастазів за результатами післяопераційного ПГД, при умові що на доопераційному етапі метастази не були верифіковані цитологічно, становить 25,8%, що є аргументом на користь виконання профілактичної центральної дисекції шиї.

Розроблена математична модель для прогнозу наявності метастазів ПРЦЗ, яка має наступні операційні характеристики: чутливість – 69,8%, специфічність – 79,3%, діагностична ефективність – 75,1%

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дадуть можливість вдосконалити оцінку результатів передопераційної діагностики і з більшою точністю спрогнозувати наявність місцевого метастазів папілярного раку щитоподібної залози.

Отримані дані допоможуть у плануванні тактики оперативного втручання, зокрема виконання профілактичної центральної дисекції шиї, лімфаденектомії, за наявності факторів високого ризику метастазування папілярного раку щитоподібної залози.

Практичне застосування математичної моделі на основі ультразвукових предикторів та віку пацієнта дає змогу прогнозувати наявність локальних метастазів ПРЦЗ на доопераційному етапі.

Особистий внесок здобувача. Мета та задачі дослідження були сформульовані разом з науковими керівниками. Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, здійсненні набору та ультразвуковому дослідженні пацієнтів на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України. Автором самостійно проведений аналіз літературних джерел, робота з архівним матеріалом, створений реєстр, проведена статистична обробка матеріалів, проаналізовані та інтерпретовані отримані результати. Всі розділи дисертації оформлені

автором самостійно. Здобувачем сформульовані висновки та практичні рекомендації. Автор самостійно приготував матеріали для наукових публікацій. Матеріали та розробки співавторів не використовувались.

Впровадження результатів досліджень. Результати проведених досліджень впроваджені в роботі хірургічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (Київ)

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації представлені на конференціях:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми ендокринології та ендокринної хірургії», 30 вересня – 1 жовтня 2021 р. Доповідач.

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії», 29-30 вересня 2022 р. м. Київ. Доповідач.

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід», 25-26 травня 2023 року. Доповідач.

4. 45 щорічне зібрання Європейської тиреоїдної асоціації (45th Annual Meeting of the European Thyroid Association) (Мілан, 9-12 вересня 2023). Постерна доповідь.

5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії», 28-29 вересня 2023. Доповідач.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з яких 4 у наукових фахових виданнях України; 1 стаття у наукометричній базі Scopus, включених до міжнародних наукометричних баз; 5 тез наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Робота оформлена на 120 сторінках машинописного тексту та складається із титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів, що відображають результати власних досліджень автора, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку 193 літературних джерел, з них: 2 - кирилицею, 191 – латиницею. Робота містить 11 таблиць та 22 рисунки та 2 додатки.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ МЕТАСТАЗУВАННЯ ПАПІЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ДООПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ (огляд літератури)

1.1. Стратифікація ризику рецидиву папілярного раку щитоподібної залози

Диференційований рак щитоподібної залози (ЩЗ) складає 90-95% усіх випадків раку щитоподібної залози (РЩЗ), має низький потенціал пухлинної агресії і сприятливий прогноз [85]. Загально визнано, що папілярний рак ЩЗ (ПРЩЗ) є однією з найпоширеніших форм диференційованого РЩЗ. На ПРЩЗ припадає більшість випадків виявлення РЩЗ у світі за останні десятиліття [60, 164]. У мета-аналізі Trimboli та співавт. (2021) підраховано, що серед 6162 гістологічно підтверджених злоякісних новоутворень ЩЗ поширеність папілярного, медулярного, фолікулярного раку та інших злоякісних новоутворень (лімфоми, метастази з інших органів) становила 95, 2, 1 і 1%, відповідно [159]. При цьому, збільшення частоти виявлення ПРЩЗ зумовлене, перш за все, використанням ультразвукового дослідження (УЗД), що дозволяє візуалізувати непальповані пухлини ЩЗ [12, 54, 97]. Вважається, що підвищена захворюваність на ПРЩЗ спостерігається за рахунок виявлення пухлин з максимальним діаметром <1 см, тоді як частка низькодиференційованого РЩЗ, медулярної та фолікулярної карцином ЩЗ зменшилася [37]. При цьому, центральні шийні лімфатичні вузли ПРЩЗ з діаметром пухлини <1 см частіше клінічно негативні (сN0) [183].

Вузли ЩЗ часто зустрічаються в загальній популяції і зазвичай виявляються випадково, з поширеністю 19-68% при ультразвуковому обстеженні, яке є першим методом візуалізації при патології ЩЗ. Безсимптомні вузли ЩЗ (інциденталоми ЩЗ) зустрічаються у третини дорослого населення світу [12, 54, 97]. Саме тому більшість онкологів

вважають клініко-епідеміологічні показники ПРЦЗ гіпердіагностикою, що призвело до необхідності вирішення питання, чи слід лікувати всіх пацієнтів з ПРЦЗ однаково [60, 164].

Захворюваність на ПРЦЗ пов'язана з локальними рецидивами та віддаленими метастазами. При цьому, 10-річна виживаність (DFS) перевищує 90%, а віддалені метастази при ПРЦЗ зустрічаються не часто. Водночас, незважаючи, що прогноз для ПРЦЗ у цілому є досить сприятливим, у 5-20% випадків виникають рецидиви [85].

Фактори, пов'язані з більш високою ймовірністю виявлення РЦЗ, включають опромінення ший в анамнезі, сімейний анамнез захворювань ЩЗ або множинної ендокринної неоплазії, вік <20 або >60 років, чоловіча стать, швидкий ріст, щільну консистенцію та наявність підозрілих шийних лімфатичних вузлів, а також ознаки та симптоми компресії [56, 130]. Середній вік діагностики РЦЗ становить приблизно 45 років, причому у жінок частіше діагностують диференційований РЦЗ, ніж у чоловіків [141]. У 2020 р. карцинома ЩЗ була п'ятою за поширеністю злоякісною пухлиною у жінок [145]. У той же час, хоча у жінок РЦЗ діагностують частіше, чоловіки з РЦЗ, мають гірший прогноз.

Сучасні дослідження показали, що ПРЦЗ часто метастазує в регіонарні (центральні та бічні) лімфатичні вузли, які важко ефективно виявити до операції [10, 77, 151]. Частота метастазів у лімфатичні вузли є високою і коливається від 20 до 90% [66]. Метастази в лімфатичні вузли від ПРЦЗ, як вважають, поширюються послідовно, спочатку в центральну частину, а пізніше в бічну частину ший [185]. Метастази в центральні лімфатичні вузли (CLNM, ЦШЛВ) є найпоширенішим типом метастазів у лімфатичні вузли [6]. При цьому, наявність CLNM вважається прогностичною характеристикою статусу латерального відділу ЩЗ. Чутливість УЗД у виявленні CLNM для прогнозування метастазування в латеральні лімфатичні вузли (LLNM) становила 85,9%, специфічність – 61,4%. Наявність двох або більше

позитивних CLNM було пов'язане з високою частотою ураження LLNM (70-93,3%) у порівнянні з відсутністю (20,5%) або одним (47,4%) позитивним CLNM. Тобто, наявність двох або більше позитивних CLNM може мати значення для прогнозування ураження LLNM [174].

Як повідомлялося, пацієнти з ПРЩЗ і метастазами в LLNM мають вищу частоту персистенції захворювання, рецидивів і віддалених метастазів порівняно з пацієнтами з CLNM або без них [139]. При цьому, Song та співавт. (2022) повідомляють, що частота метастазів у приховані LLNM досягає 30,4% серед пацієнтів з ПРЩЗ [149]. Враховуючи наявність прихованих метастазів у LLNM, які майже не виявлявся в передопераційному періоді, деякі пацієнти, які перенесли тиреоїдектомію, можуть мати залишкові метастатичні лімфатичні вузли в латеральному відділі [15]. Zhan та співавт. (2019) виявлено, що LLNM значно пов'язані з деякими клініко-патологічними особливостями, включаючи вік <45 років, чоловічу стать, екстратиреоїдне поширення, розташування пухлини у верхньому полюсі, розмір пухлини >10 мм, позитивність CLNM, кількість CLNM ≥ 3 , і судинну інвазію. Тому створення прогностичних моделей для раннього виявлення LLNM і залишкового ризику є критичним [185].

Наявність CLNM і LLNM пов'язана з локальними рецидивами і несприятливими наслідками захворювання [32, 94, 109, 178]. Показано, що 3-річна частота рецидивів у пацієнтів з метастазами та без метастазів у лімфатичні вузли становить 4,54 та 11,27%, відповідно [172].

Традиційно стверджується, що вік <45 років є незалежним фактором ризику CLNM у пацієнтів з ПРЩЗ, які мають дещо гірший прогноз і підвищену частоту рецидивів [63, 105, 192]. Тобто, CLNM значно корелюють з віком і пацієнти молодшого віку є групою пацієнтів більш високого ризику CLNM [70, 192].

Відомо, що естроген є потужним стимулятором доброякісних і злоякісних вузлів ЩЗ. Це пояснює, чому РЩЗ дуже поширений серед жінок.

Однак, спостерігається вищий рівень CLNM у чоловіків. Деякі вчені стверджують, що існують різні підтипи рецепторів естрогену, які є захисним фактором при РЩЗ, що може бути потенційною причиною більш високого рівня CLNM у чоловіків. Проте, особливості такого регулювання РЩЗ все ще обговорюється [36, 134]. Частота CLNM в чоловіків (167/288, 58%) є вищою. Як молодший вік, так і чоловіча стать вважаються незалежними предикторами виникнення метастазів у ЦШЛВ навіть при cN0. Ці результати вказують, що ризик CLNM у молодих пацієнтів чоловічої статі з ПРЩЗ підвищений [62, 69].

Екстракапсулярна інвазія є показником збільшенням розміру пухлини, CLNM, LLNM, і віддалених метастазів, а також поганого прогнозу у пацієнтів з ПРЩЗ. Екстракапсулярна інвазія виникає у 28,0-40,3% пацієнтів з ПРЩЗ [84]. Інвазія капсули завжди вважалася ознакою прогресування пухлини, і пацієнти з інвазією капсули є більш схильними до метастазів та рецидиву захворювання. Тобто, інвазія капсули є одним з факторів ризику виникнення метастазів у лімфатичних вузлах. Вважається також, що екстратиреоїдна інвазія позитивно корелює з кількістю CLNM і є одним з незалежних предикторів CLNM.

Розмір пухлини є ключовим фактором у визначенні стадії TNM, оскільки більші пухлини, швидше за все, будуть агресивними. Повідомлялося, що чим більша пухлина, тим частіше метастазування, однак єдиної думки щодо порогового значення розміру пухлини немає [128]. Існує певна кореляція (клінічна та гістологічна) між ураженням лімфатичних вузлів і розміром первинної пухлини при добре диференційованій карциномі ЩЗ. Тобто, ризик CLNM при ПРЩЗ зростає зі збільшенням розміру пухлини [35]. Аналіз розподілу хворих за діапазонами розмірів пухлин дозволив Паламарчуку та співав. (2022) виявити, що 54,5% випадків спостерігаються в діапазоні розмірів пухлин, менших від обраного порогу відсікання, причому кількість випадків метастазування становить 16,7%. Натомість, показник

випадків перевищення порогу відсікання ($>1,9$ см) становить 45,5%, а метастазування спостерігається у 53,8% хворих з групи цього діапазону, тобто ймовірність локорегіонарного метастазування є втричі більшою [2].

За даними Papanicolaou та співавт. (2020) з 102 пацієнтів з папілярною мікрокарциномою 28 (27,5%) мали екстратиреоїдну екстензію (ETE); 19/28 (67,9%) пацієнтів з ETE мали мінімальне ETE, тоді як 9/28 (32,1%) пацієнтів мали загальне ETE. При цьому, 47/102 (46,1%) пацієнтів мали розмір пухлини ≤ 5 мм; у цій групі 4/47 (8,5%) мали метастази в ЦШЛВ; 1/47 (2,1%) – в бічні лімфатичні вузли, а 3/47 (6,4%) мали метастази в ЦШЛВ та бічні лімфатичні вузли. 9/47 (19,1%) цих пацієнтів мали ETE. У 55/102 (53,9%) пацієнтів розмір пухлини був ≥ 5 мм; у цій групі 12/55 (21,8%) мали метастази в ЦШЛВ; 3/55 (5,5%) – в бічні лімфатичні вузли; і 1/55 (1,8%) мали як центральні, так і бічні метастази в лімфатичних вузлах. 19/55 (34,5%) цих пацієнтів мали ETE. Було 22 хворих (21,6%) з мультифокальним захворюванням. Автори вважають, що мультифокальність, розмір пухлини і ETE були значно пов'язані з метастазами у лімфатичні вузли. Розмір пухлини і метастази у лімфатичні вузли значно пов'язані з ETE [118].

Рецидиви захворювання розвиваються приблизно у 40% пацієнтів з ПРЦЗ [116], при цьому 30-80% пацієнтів демонструють дуже агресивний перебіг захворювання (метастази шийних лімфатичних вузлів) [30]. У ряді випадків агресивні форми ПРЦЗ в процесі комбінованого лікування стають нечутливими до радіоїодтерапії (РЙТ), що зумовлює відносно високу летальність: 5- та 10-річні специфічна DFS пацієнтів становили 84 і 69%, відповідно [76]. Основними причинами смерті є дихальна недостатність через віддалені метастази в легенях (43%), недостатність кровообігу (15%), крововилив (15%) та обструкція дихальних шляхів (13%). Після встановлення прогресування захворювання медіана виживання становила лише 22 місяці [82, 92].

РЩЗ з ураженням регіонарних ЛВ метастазує переважно в легені (49%). Метастатичне ураження тільки кісткової системи спостерігається у 25% пацієнтів, а поширення метастазів одночасно у легені і кістки фіксується у 15% випадків. Інші ураження доводяться на м'які тканини. Чоловіча стать, вік ≥ 45 років, розмір пухлини ≥ 4 см, мультифокальність, васкулярна інвазія, екстратиреоїдне поширення (ETE), метастази у центральному і бічному відділах шийних лімфатичних вузлах були визначені асоційованими зі значними ризиками для поширення віддалених метастазів [28, 165].

Оскільки смертність від диференційованого РЩЗ неухильно знижується, вважається доречним менш агресивний терапевтичний підхід [85]. В еру прецизійної медицини персоналізоване лікування відповідно до потенційного прогнозу для людей з РЩЗ є критично важливим. Щоб оптимізувати потребу в деескалації терапії та стратегії подальшого спостереження, були запропоновані та оцінені різні системи, які передбачають ризик рецидиву та виживання пацієнтів [56, 161].

Найчастіше визначають стадію пухлини за TNM [98]. Широко використовуються також системи AGES (вік, ступінь диференціювання, ETE і розмір пухлини), AMES (вік, метастази, ETE і розмір пухлини) і MACIS (метастази, вік, радикальність хірургічного втручання, інвазивні властивості і розмір пухлини) [50].

Фахівці Американської тиреоїдної асоціації (ATA) з 2015 р. використовують власну систему стратифікації ризиків (Risk Stratification System) [56]. З прийняттям рекомендацій ATA 2015 був переглянутий підхід до стратифікації ризику вузлових утворень ЩЗ, що базується на сонографічній картині з наголосом на структурі, а не на зростанні під час тривалого спостереження за вузлами. Оновлена схема стратифікації ризику збільшує розмір пулу РЩЗ низького ризику, частково тому, що метастази в лімфатичних вузлах малого розміру і кількості тепер вважаються низьким ризиком. Основна тема рекомендацій ATA 2015 полягає в тому, що «менше –

це краще»: потрібно робити менше тонкоголкових аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ), менш масштабні хірургічні втручання стануть більш поширеними, менше радіоактивного йоду використовуватиметься як для лікування, так і для діагностики, буде проводитися менше стимульованого тестування на тиреоглобулін. Рекомендовано не проводити ТАПБ вузлів розміром <1 см [56, 75].

Рекомендація АТА 2015 не призначати РЙТ-терапію пацієнтам з низьким ризиком базується на систематичних оглядах, які не виявили значної користі від РЙТ-терапії щодо смерті, пов'язаної з раком [88, 140]. Крім того, повідомлялося, що РЙТ у пацієнтів з гіпертиреозом може призвести до підвищеного ризику смертності від вторинних солідних пухлин [81]; однак, результати мета-аналізу Yu та співавт. (2018) не дали чіткої відповіді щодо підвищення ризику вторинних злоякісних новоутворень через РЙТ у пацієнтів з РЩЗ [182].

Підхід АТА 2015 щодо призначення РЙТ був оскаржений кількома експертами [110, 158, 163]. Оскільки однією з цілей терапії РЙТ є лікування будь-якої залишкової ракової тканини, відсутність РЙТ може залишити невиявлені метастази без лікування [163].

Метастази у ЦШЛВ тісно пов'язані з віддаленими метастазами, рецидивами та зниженням рівня виживаності [153] Використав критерії АТА 2015, Albano та співавт. (2018) стверджують, що значна частина пацієнтів з віддаленими метастазами не отримувала б лікування за допомогою РЙТ. Розглядаючи пацієнтів з віддаленими метастазами (n=140), за рекомендаціями АТА 2015, 38 пацієнтів були б віднесені до категорії високого ризику, 22 – до категорії низького ризику та 80 – до категорії середнього ризику. Серед пацієнтів із середнім рівнем ризику лише у 25 випадках (31%) лікування РЙТ було б доречним, відповідно до рекомендацій АТА 2015; а в решті 56 (69,9%) випадків РЙТ-терапія не була б рекомендована. Однак це дослідження також включало пацієнтів, у яких

метастази було діагностовано протягом періоду спостереження [7]. Навпаки, дослідження Agate та співавт. (2019) показало, що у пацієнтів з низьким (n=345) і середнім (n=200) ризиком, визначеним за Рекомендаціями АТА, 1,1% віддалених метастазів було б залишені без РЙТ [3]. Оскільки голландська настанова рекомендує завжди лікувати пацієнтів РЙТ після тотальної тиреоїдектомії, Velsen та співавт. (2020) показали, що у пацієнтів з диференційованим РЩЗ без показань до РЙТ або у тих, у кого терапія РЙТ повинна бути розглянута, 1,6 і 2,5%, відповідно, мають віддалені метастази, які були б пропущені, якби терапія РЙТ не проводилася [162]. Отже, у численних дослідженнях встановлено, що в групах ризику (високий, середній та низький за АТА 2015) частота рецидивів істотно варіює.

Для подальшого вдосконалення трирівневої системи ризику було запропоновано використання молекулярно-генетичних маркерів агресивності, і першим таким маркером стала мутація гена BRAF [155]. За даними Xing та співавт. (2015), загальна поширеність мутації BRAF V600E у хворих на ПРЩЗ становить 48,5% (у 1017 з 2099 пацієнтів). Рецидив ПРЩЗ стався у 20,9% (у 213 з 1017 пацієнтів, позитивних на BRAF V600E) та у 11,6% (у 125 з 1082 пацієнтів з негативною мутацією BRAF V600E). Значний зв'язок між мутацією BRAF і рецидивом ПРЩЗ був виявлений у пацієнтів з низьким ризиком захворювання I або II стадії та в межах різних підтипів ПРЩЗ. Наприклад, у пацієнтів з класичним варіантом ПРЩЗ, позитивних на мутацією BRAF проти фолікулярного варіанту РЩЗ рецидив стався у 21,3% та 7,0% пацієнтів, відповідно. Це велике багатоцентрове дослідження демонструє, що пацієнти з мутаціями BRAF мають вищий ризик рецидиву та смерті, тобто доведена незалежна прогностична цінність мутації BRAF V600E для стратифікації ризику рецидиву ПРЩЗ у різних клініко-патологічних ситуаціях [175]. Huang та співавт. (2018) для стратифікації ризику протестували на BRAF V600E 955 пацієнтів з солітарним інтратиреоїдним ПРЩЗ (SI-PTC), розміром від 1,0 до 4,0 см. Рецидив SI-PTC

становив 9,5% (21/221) проти 3,4% (11/319) серед негативних на BRAF мутацію пацієнтів. Частота рецидивів SI-PTC розміром від 2,0 до 4,0 см серед позитивних на BRAF V600E мутацію пацієнтів становила 16,5% (13/79) проти 3,6% (5/139) серед пацієнтів негативних на BRAF мутацію. Частота рецидивів SI-PTC розміром від 3,0 до 4 см становила 30,0% (6/20) проти 1,9% (1/54) серед позитивних і негативних на BRAF мутацію пацієнтів, відповідно. Негативні прогностичні значення мутації BRAF для рецидиву становили 97,8%. За висновками авторів, мутація BRAF V600E ідентифікує підгрупу пацієнтів з SI-PTC з розміром пухлини від 2,0 до 4,0 см, як хворих, що мають високий ризик рецидивування, що потребує більш агресивної стратегії лікування [65]. Мутація промотора TERT також пов'язана з агресивними клініко-патологічними характеристиками та гіршим прогнозом при ПРЦЖ. Мутації промотора TERT частіше зустрічалися у пацієнтів з більшими пухлинами, були пов'язані з пізньою стадією раку, метастазами в лімфатичних вузлах і віддаленими метастазами [99]. Як і для інших типів солідних пухлин, вважається, що генетична нестабільність є рушійною силою, за допомогою якої трансформовані тироцити накопичують додаткові генні мутації під час прогресування захворювання [146].

Проте, ізольоване від клінічних даних використання генетичних мутацій як маркеру агресивності не виправдало сподівань дослідників і пошук нових біомаркерів агресивності ПРЦЖ триває. Одним з перспективних напрямів стало дослідження рівня експресії специфічних мікро-рибонуклеїнових кислот (мРНК) в тканині пухлини. Відкриття мРНК відкриває нові перспективи в розумінні біології ПРЦЗ [150]. Рах та співавт. (2019) розробили нову систему оцінки ризику для пацієнтів з ПРЦЗ (n=455), з яких у 43 (9,5%) спостерігався рецидив/прогресування під час спостереження (37,0±30,6 місяців). Система оцінки ризику на основі значень експресії мРНК 35 генів і наявності віддалених метастазів була сильним предиктором рецидиву/прогресування у пацієнтів з ПРЦЗ. Втрата експресії

IGFBP7 серед 22 генів з негативним коефіцієнтом регресії продемонструвала роль у канцерогенезі ПЦЗ, Вищі показники експресії VUB1 були пов'язані з агресивним характером ПРЦЗ. На додаток до системи оцінки ризику, отриманої за допомогою мРНК, наявність віддалених метастазів була незалежним предиктором рецидиву/прогресування в цьому дослідженні [117].

Sabet та співавт. (2017) припустили, що розрізнення синхронних (СВМ) і метасинхронних (МВМ) віддалених метастазів додає важливу прогностичну інформацію до стратифікації ризику при диференційованому ПЦЗ. Середній період спостереження становив $13,8 \pm 1,2$ року. СВМ були у 49 (55,1%), МВМ – у 40 (44,9%) пацієнтів. МВМ були пов'язані з меншою DFS, пов'язаною з пухлиною. 5-річна та 10-річна безрецидивна виживаність (DFS) становила 68,5 та 34,8% для МВМ та 84,3 та 66,9% для СВМ, відповідно. В обох вікових підгрупах <45 і ≥ 45 років SDM також були пов'язаними з довшою DFS. Не виявлено впливу на DFS статі, наявності метастазів у лімфатичних вузлах і гістологічного типу раку [136]. Оскільки віддалені метастази ПРЦЗ виявляють менш ніж у 5% пацієнтів, метод позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з 18-фтордезоксиглюкозою, не рекомендується. Віддалені метастази навряд чи будуть виявлені і стратифікація ризику виявлення віддалених метастазів буде корисною для меншості пацієнтів з ПРЦЗ. Старший вік на момент виявлення віддалених метастазів (віддалені метастази, що охоплюють інші ділянки, ніж легені, діаметр віддалених метастазів ≥ 2 см, наявність великих метастазів лімфатичних вузлів ≥ 3 см) і первинне новоутворення з поганою диференційованістю вказували на гірший прогноз [152].

Визнано, що ЕТЕ відіграє життєво важливу роль у прогнозуванні перебігу ПРЦЗ [9]. Згідно з визначенням American Joint Commission on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC), ЕТЕ класифікують на поширене ЕТЕ, що візуально підтверджується хірургами під час операції,

та мінімальне ETE (mETE), що визначається як екстратиреоїдна інвазія, обмежена перитиреоїдними м'якими тканинами, включаючи мікроскопічну інвазію претиреоїдних м'язів (strap muscles, gETE) [40].

Визначення mETE, що не вважалось предиктором ризику рецидиву, було нещодавно переглянуте. Yin та співавт. (2016) порівняли дані про рецидив захворювання серед 7951 пацієнтів, включених у 9 досліджень, з ПРЦЗ і mETE та без ETE. Згідно з узагальненими даними, пацієнти з mETE демонструють значно підвищений ризик рецидиву захворювання [181]. Danilovic та співавт. (2020) порівняли ризик рецидиву та відповіді на лікування у пацієнтів з ПРЦЗ низького та середнього ризику. Проаналізовано 596 випадки ПРЦЗ: пацієнти з низьким ризиком без ETE (n=251), середнім ризиком без ETE (n=89), mETE (n=191) і gETE (n=65). Ризик рецидиву становив 3% при низькому ризику без ETE, 14% – при середньому ризику без ETE, 14% – при mETE та 25% – при gETE. Ризик рецидиву збільшувався з наявністю ETE і метастазів у лімфатичні вузли. Пацієнти з ПРЦЗ низького ризику без ETE мали довшу DFS, ніж пацієнти з mETE, але не спостерігалось істотної різниці між середнім ризиком без ETE, mETE та gETE. Пацієнти з gETE мали більш високі показники біохімічних та/або структурних неповних відповідей на лікування протягом першого року порівняно з пацієнтами з mETE. У підгрупах пацієнтів з мікрокарциномами без метастазів у лімфатичні вузли не виявлено суттєвої різниці у DFS або відповіді на терапію між групами низького ризику без ETE та mETE. Результати цього дослідження свідчать, що як mETE, так і gETE є незалежними факторами ризику рецидиву ПРЦЗ. Хоча gETE більш виражено впливає на ризик рецидиву та пов'язаний із гіршою відповіддю на терапію, mETE не асоціюється з низьким ризиком рецидиву, а пацієнти потребують відповідного спостереження [34]. Park та співавт. (2017) обстежили 381 пацієнта з ПРЦЗ і виявили, що mETE корелює з агресивними гістопатологічними ознаками та рецидивом пухлини, дійшовши висновку, що

пацієнти з mETE мають гірші клінічні результати, ніж пацієнти без ETE [9]. Навпаки, кілька досліджень, що оцінюють диференційовану карциному ЩЗ з mETE без метастазів у лімфатичних вузлах, не виявили статистично значущого підвищення ризику рецидиву [57, 111, 131].

За даними Kim та співавт. (2022), обсяг хірургічного втручання є значно більший у групі ETE, ніж у групі mETE. Середній розмір пухлини в групі ETE був значно більшим, ніж у групі mETE ($1,0 \pm 0,7$ проти $1,8 \pm 1,0$ см). Група ETE частіше мала двостороннє ураження ЩЗ (29,8 проти 39,2%). Частота лімфатичних, васкулярних і периневральних інвазій була вищою в групі ETE, ніж у групі mETE. Група ETE продемонструвала значно вищий ступінь стадії N. Терапія RAI проводилася частіше в групі ETE (73,1 проти 91,6%). Однак статистично значущої різниці в частоті рецидивів між двома групами не спостерігалось (4,2 проти 6,8%). Більше того, позитивність BRAF V600E істотно не відрізнялася між групами ETE та mETE (86,5 проти 85,1%). ETE не асоціювалося з підвищеним ризиком рецидиву порівняно з mETE в однофакторному аналізі. Як mETE, так і ETE, також не були ідентифіковані як фактори ризику рецидиву в багатфакторному аналізі. Лише лімфатична інвазія та кількість позитивних лімфатичних вузлів були підтверджені як значущі предиктори рецидивування [80].

Метастази у лімфатичні вузли вважаються незалежним фактором ризику DFS пацієнтів з ПРЩЗ. При цьому, в попередніх дослідженнях наявність метастазів у лімфатичних вузлах не розглядалася як фактор, що впливає на стратифікацію ризику, яка відрізнялася від інших факторів, таких як розмір пухлини або агресивні гістологічні особливості [67, 184].

Отже, результати огляду літератури дозволяють зробити висновок про необхідність чіткого визначення у пацієнта наявності або відсутності ряду чинників, які можуть впливати на прогнозування перебігу ПРЩЗ. Це дозволяє стратифікувати ризик рецидиву захворювання, ймовірність настання локорегіонарних та віддалених метастазів і летальних наслідків, а

також обґрунтувати тактику подальшого індивідуалізованого лікування на основі об'єктивних даних.

1.2. Клініко-патологічні предиктори місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози

На сьогоднішній день визначено кілька клініко-патологічних ознак, що передбачають поганий прогноз серед пацієнтів з ПРЩЗ, включаючи старший вік, чоловічу стать, екстратиреоїдне та/або екстранодальне поширення, клінічно визначені метастази у лімфатичні вузли та/або віддалені метастази та великий розмір пухлини. Водночас, пошук нових критеріїв і маркерів для забезпечення більш точної стратифікації ризиків триває [18].

Ріст вузлів ЩЗ є найбільш частим клінічним проявом ПРЩЗ, які можна оцінити за допомогою фізикального обстеження, УЗД, що, з використанням ТАПБ може гарантувати більш ранній діагноз і прогноз захворювання [56, 122]. ТАПБ підозрілих лімфатичних вузлів з визначенням рівня тиреоглобуліну в аспіраті під ультразвуковим контролем використовується для підтвердження злоякісності [135].

Ху та співавт. (2021) проаналізували клініко-патологічні характеристики та прогноз у пацієнтів (n=29 555) з трьома основними варіантами ПРЩЗ: класичною папілярною карциномою ЩЗ (СРТС, 65,8% випадків), фолікулярним варіантом папілярної карциноми ЩЗ (FVPTС, 33,1%) і висококлітинною папілярною карциномою ЩЗ (ТСРТС, 1,1%). ТСРТС була найпоширенішим варіантом серед пацієнтів похилого віку, чоловіків, пацієнтів з T і N стадіями та відрізнялась високими показниками смертності, тоді як при FVPTС зафіксована найнижча поширеність цих факторів. Три варіанти суттєво відрізнялися за показниками 5-річної загальної виживаності та 5-річної безрецидивної виживаності. Виживаність була найвищою серед пацієнтів з FVPTС, за якими йшли СРТС та ТСРТС. Чоловіча стать, вік ≥ 45 років і вища стадія TNM визнано незалежними

факторами, що передбачають поганий прогноз щодо загальної і безрецидивної виживаності [176]. ПРЦЗ гістологічно поділяють на звичайний тип та інші гістологічні варіанти, включаючи деякі агресивні форми. Різні варіанти також пов'язані з різними прогнозами, причому ТСРТС вважається найагресивнішим типом ПРЦЗ з високою частотою рецидивів [47]. Huang та співавт. (2022) також показано, що ТСРТС має найвищу поширеність випадків з прогресуючою стадією T та N, а також найгірші 5-річні прогнози з точки зору виживаності. Автори стверджують, що аналіз різних клініко-патологічних характеристик і прогресування трьох гістологічних варіантів ПРЦЗ показав, що FVPTC і СРТС слід включати до групи раку низького ризику, тоді як ТСРТС – до групи високого ризику. Зменшення агресивності відбувається у порядку ТСРТС > СРТС > FVPTC [62]. Відносні прогнози СРТС і FVPTC залишаються дискусійними. Burningham та співавт. (2005) [20], Lang та співавт. (2006) [89] припустили, що FVPTC демонструє більш агресивний перебіг, має більший початковий розмір пухлини та більш високу TNM стадію, але нижчу частоту місцевої інвазії та частоту рецидивів, ніж у пацієнтів з СРТС. Так, метастази у ЦШЛВ зустрічаються з високою частотою при СРТС (87%): в іпсилатеральному (75%) або двобічному/контралатеральному (69%) центральному відділі. Ризик метастазів корелює з розміром і мультифокальністю первинної пухлини [138]. Водночас, Shi та співавт. (2016) зробили протилежні висновки [142]. Інші автори вважають, що патологічна та клінічна поведінка СРТС та FVPTC схожі. Прогностичні фактори, відповідь на лікування та виживання також є однаковими [193].

Хоча при папілярній карциномі ЩЗ часто спостерігається мультифокальність, зв'язок із клініко-патологічними факторами та прогностичне значення все ще суперечливі. Feng та співавт. (2020) мультифокальність спостерігали у 119 з 442 пацієнтів (26,9%). Загальний діаметр пухлини >1 см і наявність ETE були значно вищими в

мультифокальних порівняно з однофокальними пухлинами. Ризик CLNM був у 2,056 разів вищим при мультифокальних папілярних карциномах з діаметром >1 см, ніж при однофокальних. Зроблено висновок, що для мультифокальних мікрокацином загальний діаметр може краще оцінити агресивність пухлини. Мультифокальна мікрокарцинома з діаметром >1 см є більш агресивною, ніж однофокальна або мультифокальна з діаметром ≤ 1 см [41]. В іншому дослідженні автори дійшли до висновку, що хоча мультифокальність і білатеральність мають більш агресивні ознаки при всіх типах ПРЦЗ, лише мультифокальність була пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву, ETE, васкулярної інвазії, CLNM та LLNM [42].

Значення гістологічних варіантів ПРЦЗ для прогнозу захворювання остаточно не з'ясоване. Ряд авторів вказують на прогностичне значення гістологічних варіантів ПРЦЗ, розвиток яких пов'язаний з певним типом генетичних мутацій, підкреслюючи їх неоднорідну клінічну поведінку та широкий діапазон ризиків [8, 59]. Наприклад, мутація гена RET, також відома як RET/PTC-мутація, є найпоширенішою генетичною зміною, виявленою у папілярних карциномах ЩЗ. RET/PTC частіше зустрічається в пухлинах у дітей і молодих людей, а також у папілярних карциномах, пов'язаних з радіаційним впливом. Існує принаймні 10 різних типів RET/PTC. RET/PTC1 і RET/PTC3 є найпоширенішими типами, на які припадає $>90\%$ усіх RET/PTC-мутацій. Різні типи RET/PTC мають різні біологічні властивості папілярних карцином. RET/PTC1, як правило, частіше зустрічається в пухлинах з типовим папілярним ростом і мікрокарциномах та має більш доброякісний клінічний перебіг, тоді як RET/PTC3 демонструє сильну кореляцію з солідним варіантом папілярної карциноми та більш агресивною поведінкою пухлини [19, 115]. Соматичні мутації гена APC спостерігаються при сімейних формах ПРЦЗ з криброзною будовою (сімейний аденоматозний поліпоз), але іноді можуть бути спорадичними. Дана форма ПРЦЗ має кращий прогноз, ніж інші агресивні варіанти

папілярної карциноми ЩЗ [87, 125]. Випадки варіанту ПРЩЗ з мутацією гена APC демонструють при ТАПБ класичні ядерні та архітектурні особливості папілярної карциноми ЩЗ. Крім того, найбільш помітними ознаками є великі фрагменти тканини з крибриподібною архітектурою та щільними клітинними морулами. Подовжена форма клітин РТС призводить до неправильної класифікації пухлини як ТСРТС [16].

Деякі підтипи РТС, такі як висококлітинні та стовпчасті варіанти клітин, мають більш агресивний біологічний перебіг і виявляються частіше. [104]. Аналіз таких показників, як рецидив захворювання, розвиток метастазів, чутливість до РІТ і виживаність пацієнтів дозволив авторам стверджувати, що ТСРТС має більший потенціал злоякісності ніж ПРЩЗ звичайної будови [98]. Більш агресивну клінічну поведінку відзначають у ПРЩЗ із стовпчастих клітин [5]. Незважаючи на те, що попередні дослідження показали, що онкоцитарний варіант папілярної карциноми ЩЗ є більш агресивним, з вищим рівнем рецидиву, сучасні дані свідчать, що пацієнти з онкоцитарним ПРЩЗ мають кращі клінічні результати та подібні фактори ризику рецидиву, як і при неонкоцитарному варіанті. Не виявлено суттєвої різниці в гістопатологічних характеристиках, включаючи ЕТЕ та лімфоваскулярну інвазію, між групами пацієнтів з онкоцитарним і неонкоцитарним варіантами, за винятком підвищеної частоти тиреоїдиту Хашимото при онкоцитарній формі ПРЩЗ (90,5 проти 57%) [23, 107]. Дифузно-склерозуюча форма ПРЩЗ макроскопічно може широко вражати ЩЗ без утворення домінантної маси. Мікроскопічне дослідження виявляє великий фіброз, плоскоклітинну метаплазію та численні псамомні тільця. Ця патологічна ознака допомагає в передопераційній діагностиці за допомогою ТАПБ та УЗД. Порівняно зі звичайною папілярною карциномою ЩЗ, дифузна склерозуюча форма має вищу частоту метастазів у лімфатичні вузли. Віддалені метастази спостерігаються в 5% випадків. Повідомляється

про рецидив та смертність, пов'язану з раком, у 14 та 3% пацієнтів з дифузною склерозуючою формою, відповідно [124].

Прогностичне значення солідного варіанту ПРЩЗ залишається дискутабельним. Папілярна карцинома ЩЗ позначається як солідний/трабекулярний варіант, якщо вся або майже вся пухлина, що не належить до жодного з інших варіантів, має солідний, трабекулярний або комірковий (інсулярний) вид. Цю пухлину слід відрізняти від низькодиференційованої карциноми ЩЗ, що має такий самий характер росту, але не має ядерних особливостей папілярної карциноми ЩЗ та може демонструвати некроз пухлини та високу мітотичну активність [114]. Передопераційні дослідження, такі як УЗД, ТАПБ, молекулярні та генетичні маркери, допомагають запідозрити наявність вузла ЩЗ, який приховує агресивний рак; що, у свою чергу, дозволяє провести лікування, адаптоване до конкретних гістологічних підтипів ПРЩЗ [132]. Особливої увагу заслуговує такий показник, як ступінь гістологічного диференціювання - сумарна оцінка вираженості ядерної атипії, некрозу і судинної інвазії. Дані параметри є доведеними ознаками агресивної поведінки більшості злоякісних пухлин і можуть розглядатися незалежно від характеру росту і клітинного типу, що значимо в оцінці прогнозу пухлин, які важко віднести до конкретного варіанту через наявність кількох гетерогенних компонентів. Автори рекомендують, щоб усі папілярні карциноми ЩЗ мали гістологічну оцінку на основі комбінованого дослідження ядерної атипії, некрозу пухлини та васкулярної інвазії. При цьому, розмір пухлини і гістологічна унікальність продемонстрували незалежну прогностичну цінність [5].

В якості прогностичних чинників можна розглядати зменшення клітинної полярності (розташування ядер в середній чи верхній частині цитоплазми; наявність неправильних тубулярних або папілярних структур, що вислані низькими, сплющеними або маленькими круглими клітинами) і втрату міжклітинної адгезії (наявність фокусів ізольовано лежачих клітин без

формування папілярних або фолікулярних структур) [67]. Кістозні зміни і наявність капсули в пухлині вважаються чинниками, що свідчать про сприятливіший прогноз [120].

Прогресування пухлини супроводжується проліферацією клітин і фіброзом, що може вплинути на щільність та інвазивність пухлини, включаючи метастазування у лімфатичні вузли [119]. Розмір пухлини ≥ 1 см є незалежним фактором ризику метастазів у лімфатичні вузли [153]. Хоча розмір вузла ЩЗ не допомагає прогнозувати злоякісність, розмір слід визначити у всіх трьох вимірах і реєструвати для подальшого спостереження. Злоякісні вузли ростуть швидше, ніж доброякісні, але 90% їх збільшуються на 15% протягом 5-річного періоду спостереження. Кістозні вузли ростуть повільніше, ніж солідні [38]. Раптове збільшення у розмірах солідних вузлів може бути клінічним проявом злоякісного новоутворення високого ступеня, такого як анапластична карцинома ЩЗ або лімфома. Ріст вузлів визначається як збільшення діаметра на 20% або збільшення об'єму на 50% [49, 56]. Розмір пухлини > 2 см, пов'язаний з у 5 разів вищим ризиком рецидиву, ніж пухлини ≤ 2 см [157].

Хуе та співавт. (2021) розділили вузли ПРЩЗ на три групи: < 1 см, 1-2 см, > 2 см, при цьому частота метастазування становила 29,8% (59/198), 56,3% (81/144) і 59,5% (22/37), відповідно. Отримані дані свідчать, що чим більшим є розмір пухлини, тим більша ймовірність метастазів у ЦШЛВ [177]. Пухлинні клітини ростуть шляхом неконтрольованого поділу та проліферації; чим більша пухлина, тим швидше вона росте, і тим більша ймовірність метастазування. При ПРЩЗ, діаметр пухлини > 2 см, чоловіча стать і вік < 45 років є незалежними факторами ризику метастазів у ЦШЛВ великого об'єму [63]. Іто та співавт. (2013) досліджували предиктори мікроскопічних метастазів у лімфатичні вузли і рецидиву ПРЩЗ з cN0. З клініко-патологічних особливостей, які можна оцінити до та під час операції, розмір пухлини > 2 см був найсильнішим предиктором мікроскопічних

метастазів у центральні та латеральні шийні лімфатичні вузли. Крім того, розмір пухлини найбільше впливав на рецидив метастазів у лімфатичних вузлах, але не на віддалений рецидив [69].

Специфічною ознакою при папілярній карциномі ЩЗ вважається наявність мікрокальцифікатів. Вони в основному викликані невеликими тілами псамоми (округла структура, що складається з мертвих клітин і кальцію) з діаметром 10-100 мкм [95]. Тіла псамоми виявляють приблизно в 50% папілярних карцином ЩЗ. Попередні дослідження свідчать, що тіло псамоми використовують для прогнозування несприятливої клінічної біологічної поведінки пухлини [13, 126]. Мікрокальцифікація відбувається через відкладення солей кальцію внаслідок проліферації кровоносних судин і волокон, що відображає швидкий ріст ракових клітин. Тому, якщо при УЗД у вузлах ЩЗ виявлені мікрокальцинати, необхідно приділяти більше уваги пацієнтам, які мають цей предиктор ризику, більш ретельно обстежити CLNM [167].

У підсумку, субклінічні метастази ПРЩЗ в лімфатичних вузлах ший важко виявити на доопераційному етапі, що може призвести до рецидиву захворювання. Тому стає все більш очевидною необхідність виявлення відповідних клінічних та патологічних предикторів метастазів та створення моделі на їх основі для прогнозування груп високого ризику метастазів у лімфатичні вузли та рецидивування захворювання, забезпечуючи прийняття оптимальних операційних і післяопераційних терапевтичних рішень.

1.3. Ультразвукове дослідження у діагностиці локорегіонарних метастазів папілярного раку щитоподібної залози за пролонгації злоякісного процесу

Ехографія ЩЗ є ключовим елементом діагностики РЩЗ. Деякі ехографічні критерії в TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) досягають 88% чутливості, 49% специфічності, 49% позитивної

прогностичної цінності, 88% негативної прогностичної цінності та 94% діагностичної точності. У 70-80% випадків вузли ЩЗ можна класифікувати як доброякісні або злоякісні з 92% негативною прогностичною цінністю для доброякісного діагнозу та 100% позитивною прогностичною цінністю для діагностики раку [97]. У дослідженні Wang та співавт. (2018) показано, що чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність, негативна прогностична цінність і точність передопераційної УЗД для пацієнтів з ПРЩЗ та CLNM становили 35,3, 88,6, 83,2, 47,4 і 56,6%, відповідно [168]. Zhao та Li (2019) при мета-аналізі 19 досліджень (n=4014) дійшли до висновку, що передопераційне УЗД демонструє низьку чутливість у виявленні CLNM і хорошу діагностичну ефективність для латеральних метастазів. Частота CLNM при ПРЩЗ становила 48,0%, а 36,2% лімфатичних вузлів були метастатичними, тоді як частота LLNM становила 59,2%, а 46,6% лімфатичних вузлів були метастатичними [190].

Передопераційне прогнозування метастазів у лімфатичних вузлах має вирішальне значення для вибору стратегії комбінованого лікування і визначення ризиків рецидивування у пацієнтів з ПРЩЗ. Метастази у ЦШЛВ зазвичай потребують терапевтичної центральної лімфодисекції шиї (ЦЛДШ). Однак, питання, чи слід проводити профілактичну ЦЛДШ у пацієнтів з cN0, залишається суперечливим [44, 56, 123]. Частота метастазів у лімфатичні вузли при ПРЩЗ становила 40,1%, у тому числі частота CLNM, LLNM та середостіння – 56,6, 34,1 та 9,3%, відповідно. Отже, майже половина пацієнтів з ПРЩЗ не мають CLNM, і вони не отримують користі від CCND [147]. Таким чином, рутинна CCND створює додаткові хірургічні ризики, і вкрай важливо провести скринінг пацієнтів з ПРЩЗ (cN0) для виявлення предикторів CLNM і встановити відповідні моделі прогнозу для досягнення виконання адекватної CCND. Специфічність УЗД для виявлення метастатичних вузлів у пацієнтів з ПРЩЗ коливається від 80 до 95% як у центральному, так і в бічних відділах шиї [180].

Результати дослідження Liang та співавт. (2014) показали, що 45% пацієнтів з ПРЩЗ cN0 мали метастази у ЦШЛВ після профілактичної ЦЛДШ [96]. Завдяки перевагам профілактичної ЦЛДШ для рецидивів і виживання та вибору відповідних стратегій післяопераційного лікування деякі клініцисти схильні вибирати профілактичну ЦЛДШ, оскільки вона призводить до меншої кількості ускладнень, ніж у випадку лише тиреоїдектомії. У країнах з обмеженими ресурсами, де вартість повторної операції та РЙТ висока, початкова операція, що включає центральну лімфодисекцію, насправді має значення [68, 90, 113]. Однак, не можна не враховувати, що частота гіпопаратиреозу та ураження поворотного гортанного нерву після тотальної тиреоїдектомії становила 1-2% і 0-5,5%, відповідно. Ці показники збільшуються до 14,3% і 5,7%, відповідно, коли пацієнти (cN0) проходили CCND [25, 133]. So та співавт. (2012) дійшли до висновку, що рівень паратгормону може бути значно знижений після CCND, і ризик гіпокальціємії зростає [148]. Отже, вкрай важливим є проведення скринінгу пацієнтів з ПРЩЗ (особливо cN0) для визначення передопераційного статусу і предикторів CLNM. При цьому, ці пацієнти отримують найбільшу користь від точного передопераційного прогнозування CLNM. Відбір надійних прогностичних факторів та створення ефективної моделі прогнозування може забезпечити еталонне рішення для вибору методів хірургічної резекції та діапазону CCND [103].

Визнано, що у діагностичному алгоритмі використання УЗД є ключовим кроком у стратифікації ризику злоякісних пухлин ЩЗ і є кращим методом візуалізації для оцінки CLNM. УЗД має такі переваги, як неінвазивність, повторюваність та відсутність радіаційного опромінення. Водночас, залишається значна невизначеність діагностичної точності сонографічних ознак, що використовуються для прогнозування злоякісного потенціалу ПРЩЗ [30]. До них відносяться внутрішня структура вузла (солідний, змішаний або кістозний), ехогенність (гіпер-, ізо-, гіпоехогенність

або різкогіпоехогенність), краї вузла (правильні, мікрочасточкові, неправильні), наявність кальцифікатів (мікро- або макрокальцифікати), і форма (співвідношення розміру пухлини по висоті і ширині) [45].

Як відомо, такі УЗ-характеристики, як плямисті мікрокальцифікати та співвідношення сторін, є важливою інформацією для диференціації злоякісних вузлів від доброякісних. Тим часом вони також вважаються факторами ризику для CLNM [83, 121]. Специфічні УЗ-ознаки вузлів, такі як гіпоехогенність, форма, нерівні краї, мікрокальцифікати та ETE, слід розглядати як підозрілі та рекомендувати виконання ТАПБ, що має вирішальне значення для визначення необхідності та можливості операції [39]. При цьому вважається, що ТАПБ точно діагностує більшість папілярних карцином, тоді як фолікулярна карцинома часто є невизначеною категорією [24, 51], а медулярну карциному в 50% випадків за ТАПБ діагностують неправильно [160].

Avram та співавт. (2013) досліджували вплив первинного УЗ-сканування всього тіла на визначення стадії РЩЗ та виявили віддалені метастази у 5 із 116 (4,3%) пацієнтів з пухлинами pT1 (розмір $\leq 2,0$ см). Крім того, не було надано окремих цифр щодо пухлин pT2 (розмір від $>2,0$ см до $\leq 4,0$ см). Тобто, виконання УЗД всього тіла пацієнтам з низьким і середнім ризиком для виявлення лише 4,3% випадків з віддаленими метастазами залишається дискусійним [26].

Choi та співавт. (2009) порівнювали діагностичну точність УЗД, комп'ютерної томографії (КТ) та комбінації УЗД і КТ в оцінці первинних пухлин і метастазів у шийних лімфовузлах у пацієнтів з ПРЩЗ. Встановлено, що УЗД високої роздільної здатності є точнішою у передопераційній оцінці екстратиреоїдної інвазії та LLNM. КТ мала більшу чутливість, ніж УЗД, у виявленні CLNM для всіх типів РЩЗ. Однак для папілярної мікрокарциноми ЩЗ не було суттєвої різниці в показниках діагностичної точності УЗД, КТ та комбінації УЗД і КТ [31]. Водночас, за висновками Wei та співавт. (2018), за

наявності папілярної карциноми ЩЗ чутливість, специфічність і точність лише УЗД у виявленні метастазів у лімфатичні вузли були кращими, ніж лише КТ, тоді як їх комбінація була кращою, ніж УЗД та КТ окремо [172].

Питання профілактичної дисекції центральних лімфатичних вузлів при папілярній карциномі ЩЗ також залишається дискусійним [46]. Дослідження [61, 156, 171] показали, що передопераційні УЗ-характеристики пухлин можуть бути використані як предиктори високого ризику CLNM при ПРЩЗ.

Номограми встановлюють моделі прогнозування, засновані в основному на біологічних і клінічних змінних, які використовувалися для прогнозування подій, пов'язаних з пухлиною, включаючи смерть та інші ризики, що дає можливість проведення відповідних клінічних втручань [14]. Так, Huang та співавт. (2020) була побудована номограма, яка об'єднує УЗ-характеристики з клінічними особливостями пацієнтів з ПРЩЗ. Вік, стать, розмір пухлини, множинні пухлини та статус ЦШЛВ були включені як незалежні предиктори в персоналізовану номограму. Номограма показала хороше калібрування та дискримінацію в наборах даних для навчання та перевірки. Додавання статусу мутації BRAF V600E не покращило продуктивність номограми. За висновками авторів, номограма має клінічну важливість, сприяючи персоналізованому передопераційному прогнозуванню метастазів у ЦШЛВ та ефективна для розробки хірургічних стратегій, таких як індивідуальна центральна дисекція шиї, у пацієнтів з ПРЩЗ [61]. Аналогічну прогностичну модель, представлену у формі номограми, була розроблено Tian та співавт. (2020). Предиктори, що містяться в номограмі, включали УЗ-опис, статус лімфатичних вузлів, і вік хворого. УЗД-опис був побудований з урахуванням розміру пухлини та мікрокальцифікації. Автори стверджують, що УЗ-номограма може служити корисним клінічним інструментом для отримання цінної інформації для прийняття рішень щодо лікування, особливо для пацієнтів чоловічої статі та жінок молодого віку. Навпаки, для пацієнтів літнього віку номограма не показала належної

ефективності [156]. Таким чином, прогностична модель ризику метастазів у ЦШЛВ у пацієнтів з ПРЦЗ cN0, побудована на основі характеристик передопераційного УЗД, має важливе значення для вибору методу резекції, обсягу хірургічного втручання та стратегії подальшого лікування.

При ПРЦЗ спектр ультразвукових ознак включає гіпоехогенну текстуру (86%), мікрокальцифікати (42%) або відсутність кальцифікатів (47%), чітко виражені краї (47%) і внутрішню гіперваскулярність (69%). Серед нечастих ознак – гіперехогенна або змішана ехо-текстура, кістозні елементи, неправильні краї, грубі або периферичні кальцифікати. Кістозні карциноми зустрічалися рідко і становили лише 6% випадків; всі з гіперваскулярними твердими компонентами. Жодна карцинома не була повністю аваскулярною [26].

РЦЗ рідко зустрічається у кістозних вузлах, хоча 13-26% ПРЦЗ можуть мати кістозний компонент [26]. У цьому випадку ПРЦЗ може мати ексцентричний солідний компонент з васкуляризацією або з наявністю мікрокальцинатів. Вузол класифікують за співвідношенням між солідним і кістозним компонентами на: солідний ($\leq 10\%$ кістозної частини), переважно солідний (від >10 до $\leq 50\%$ кістозної частини), переважно кістозний (від >50 до $\leq 90\%$ кістозної частини) і кістозної ($>90\%$ кістозної частини). Коли більш ніж 50% вузла є солідним, а солідна частина вузла ексцентрична, ризик злоякісного утворення вищий. Для повністю солідних вузлів, мікрокальцифікація пов'язана з підвищеним ризиком злоякісного утворення [91, 112]. Статистично значущими виявами злоякісності є більший розмір пухлини по висоті, ніж по ширині (чутливість 40,0%; специфічність 91,4%), неправильні краї (чутливість 48,3%; специфічність 91,8%), виражена гіпоехогенність (чутливість 41,4%; специфічність 92,2%), мікрокальцифікація (чутливість 44,2%; специфічність 90,8%) та макрокальцифікація (чутливість 9,7%; специфічність 96,1%). Отже, форма, краї, ехогенність та наявність кальцифікатів є критеріями для відрізнення

злюкисних від доброякісних вузлів ЩЗ. При цьому, діагностична точність критеріїв УЗД залежить від розміру пухлини [112].

Залежно від розміру L_{ai} та співавт. (2016) 367 пацієнтів з ПРЩЗ поділили на групи А (≤ 5 мм, $n=181$) і В (>5 мм, $n=186$), а сонографічні та клінічні ознаки були порівняні: кальцифікація (61,3 проти 72,6%) та гіперваскуляриність (13,8 проти 24,7%) були більш частими в групі В, відповідно. Капсульна інвазія (7,2 проти 34,4%), мультифокальність (21,5 проти 48,9%), двосторонність (17,1 проти 39,8%), метастази в центральні (13,8 проти 38,2%) та в бічні лімфатичні вузли (1,1 проти 5,4%) також спостерігались частіше в групі В. Автори впевнені, що сонографічні ознаки ПРЩЗ ≤ 5 мм подібні до ПРЩЗ >5 мм, включаючи неправильну форму, відношення довжини/ширини ≥ 1 , нечіткі межі, відсутність периферичного кільця ореолу, гіпоехогенність, відсутність кістозних змін, кальцифікацію, відсутність гіперваскуляриності. Проте, клінічні ознаки ПРЩЗ ≤ 5 мм були менш агресивними, ніж ПРЩЗ >5 мм [86].

Кальцифікація вузлів ЩЗ може спостерігатися як при доброякісних, так і при злюкисних захворюваннях, і багато клініцистів часто відкидають її виявлення під час УЗД як випадкову знахідку, що не має великого значення [29]. У 758 пацієнтів, яким було проведено УЗД ЩЗ до операції, внутрішньощитовидні кальцифікати були виявлені у 243 випадках (32,06%). Частота кальцифікації була значно вищою у пацієнтів з ПРЩЗ (54,17%), ніж у пацієнтів із доброякісними ураженнями (26,87%). За висновками авторів, кальцифікація, виявлена за допомогою УЗД ЩЗ, є фактором ризику злюкисності, але має обмежене застосування як єдиний маркер злюкисності [29]. Кхоо та співавт. (2002) стверджують, що коли кальцифікація виявлена в межах одиничного вузла ЩЗ, ризик злюкисного утворення дуже високий [74].

Наявність метастазів у ЦШЛВ асоціюється з підвищеним ризиком рецидиву та впливає на післяопераційної виживаність пацієнтів [102].

Метастази ПРЩЗ в ЦШЛВ можна своєчасно оцінити за допомогою УЗД. Однак, останніми роками запропоноване потенційне використання нових методів УЗД, таких як CEUS (УЗД з контрастним посиленням) і, USE (УЗД-еластографія), щоб підвищити точність базового УЗД [137, 144].

CEUS широко використовується для вивчення мікроциркуляції пухлини, яка є важливою ознакою, яка використовується для диференціації доброякісних і злоякісних пухлин і визначення потенціалу метастазування [144]. Huang та співавт. (2020) продемонстрували доцільність використання CEUS у діагностиці злоякісних вузлів ЩЗ [64]. Zhang та співавт. (2021) підкреслюють значення CEUS у пацієнтів з ПРЩЗ для прогнозування CLNM. Для виявлення ETE, покращення передопераційної діагностики метастазів у ЦШЛВ та сприяння клінічному вибору більш значущої індивідуальної дисекції лімфатичних вузлів використовували як УЗД, так і CEUS. Проаналізовані дані 119 пацієнтів з 124 вузлами ПРЩЗ. Сімдесят два (60,5%) з цих не мали ETE (включаючи 38 пацієнтів з однокапсульною інвазією), тоді як решта 52 мали ETE. Одиночна капсулярна інвазія була поганим предиктором метастазів у ЦШЛВ, тоді як оцінка ETE була клінічно значущою для прогнозування метастазів. CEUS краще, ніж звичайне УЗД, виявляло ETE при ПРЩЗ (79,4 проти 65,8%). Підвищену інтенсивність CEUS класифікували як гіпопосилення, ізопосилення або гіперпосилення в артеріальній фазі відносно навколишньої нормальної паренхіми ЩЗ. Серед вузлів папілярної карциноми ЩЗ гіперпосилені вузли мали найвищу частоту інвазії в капсулу (41,9%), тоді як гіпопосилені – більшу частоту ETE (47,4%) [189].

Завдяки своїй здатності оцінювати жорсткість як індикатор злоякісності, USE нещодавно стало додатковим інструментом для диференціації вузлів ЩЗ у поєднанні зі звичайним УЗД та ТАПБ [33]. Фахівці Європейської федерації товариств з ультразвуку в медицині та

біології рекомендують, щоб USE (чутливість – 82,7%, специфічність – 92,7%) була частиною оцінки характеристик вузлів ЩЗ [22].

Люо та співавт. модель стратифікації ризику для передопераційного прогнозування метастазів у ЦШЛВ у пацієнтів з ПРЩЗ. Показано, що пухлини які контактують з капсулою ЩЗ за даними УЗД, значною мірою свідчать про наявність метастазів у ЦШЛВ. Метастази в латеральні лімфатичні вузли виявлені на УЗД, розмір пухлини, стать, інвазія капсули за даними УЗД, мікрокальцифікація та вік старше 60 років були значущими незалежними предикторами метастазів у ЦШЛВ. Чутливість та специфічність розробленої моделі ризику наявності метастазів становили 83 і 63%, відповідно [108]. За даними Jiang та співавт. (2020), чоловіча стать, вік ≤ 35 років, розмір пухлини $> 0,5$ см, дисемінація часток (+), тіла псамоми (+), мультифокальність та капсульна інвазія (+), двосторонність були незалежними предикторами ризику метастазів у ЦШЛВ і рецидиву [71]. Була побудована 14-бальна модель оцінки ризику для прогнозування стратифікованого метастази у ЦШЛВ у пацієнтів з папілярною карциномою: загальний бал =4 було обрано як відповідну граничну точку моделі, і пацієнтів із загальним діапазоном балів від 0 до 3 було віднесено до групи низького ризику метастазів у ЦШЛВ (середній показник 17,75%), тоді як пацієнти із загальним діапазоном балів від 4 до 14 склали групу високого ризику метастазів у ЦШЛВ (43,50%). Пацієнти з більшою кількістю факторів ризику також були більш уразливими до рецидиву захворювання. Залежно від кількості факторів ризику, DFS була найвищою в 0-факторній (99,60% через 143 місяці) та 1-факторній (99,20%) групах, найнижчою в 4-факторній групі (72,40%) і проміжною в 2-факторній групі (97,10%) і 3-факторній групах (95,10% через 143 місяці). Згідно моделі, автори припустили, що профілактичну дисекцію ЦШЛВ можна проводити рутинно у пацієнтів із загальним балом ≥ 4 , а для пацієнтів із метастазами у ЦШЛВ, розміром

пухлини $>0,5$ слід розглянути більш агресивне лікування та більш часте спостереження [71].

У дослідженні Huang та співавт. (2022) встановлено, що вік, стать, двосторонні пухлини, розмір пухлини, кількість контактних поверхонь (NCS), лімфоцитарний тиреоїдит (CLT) і показники еластографії в реальному часі (RTE) є незалежними предикторами ризику метастазів у ЦШЛВ, які можна отримати до операції. Розроблено неінвазивну веб-номограму, яка поєднує характеристики УЗ та клінічні фактори ризику. RTE покращує точність прогнозування. Динамічна номограма має хорошу ефективність у прогнозуванні ймовірності метастазів у пацієнтів з ПРЦЗ cN0. [62].

Поширеність ПРЦЗ, що супроводжується CLT, зросла, але кореляція між CLT і метастазів у ЦШЛВ у пацієнтів з ПРЦЗ є дискусійною [4, 73]. У дослідженні Jianming та співавт. (2020) було зроблено висновок, що CLT і метастазів істотно не корелюють один з одним [73]. Проте деякі вчені дотримуються іншої точки зору. Ahn та співавт. (2011) стверджують, що CLT безперечно пов'язаний з ПРЦЗ, як і хронічне запалення з раком іншої локалізації. З 269 пацієнтів з ПРЦЗ, 21,6% (58/269) мали супутній CLT. Молодший вік на момент звернення та більша кількість жінок були відзначені серед пацієнтів з CLT порівняно з пацієнтами без CLT. Цікаво, однак, що при ПРЦЗ з CLT пацієнти мали менший розмір пухлини ($1,6\pm 1,0$ проти $1,8\pm 1,5$ см), нижчу частоту метастазів у лімфатичних вузлах при зверненні (12,2 проти 29,9%), уніфокальне захворювання (84,5 проти 78,7%) і, відповідно, кращий прогноз, включаючи рецидиви та смертність порівняно з пацієнтами без CLT, протягом середнього 62-місячного періоду спостереження [4]. Результати досліджень Kim та співавт. (2011) [79], Kim та співавт. (2020) [78] показали, що CLT на УЗД негативно корелює з наявністю метастазів ЦШЛВ у пацієнтів з ПРЦЗ cN0. CLT може бути незалежним негативним прогностичним фактором CLNM.

У багатьох дослідженнях мультифокальність вважається одним з основних факторів ризику для прогнозування метастазів ЦШЛВ [53, 72]. Feng та співавт. (2020) стверджують, що великий діаметр (>1,0 см), ETE, судинна інвазія та CLNM є вищими при мультифокальному, ніж при солітарному ПРЩЗ. Крім того, ETE, васкулярна інвазія, метастази ЦШЛВ і метастази в латеральні лімфатичні вузли є більш частими у пацієнтів з 3 або більше пухлинами порівняно з пацієнтами з 2 чи 1 пухлинним ураженням. Двобічний ПРЩЗ мав вищі показники ETE та метастази ЦШЛВ. Крім того, ризик рецидиву збільшувався із збільшенням кількості пухлинних вогнищ. Авторами зроблений висновок, що хоча мультифокальність і білатеральність є ознаками більш агресивного ПРЩЗ, лише мультифокальність пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву. Збільшення кількості пухлин асоційовано з підвищеним ризиком ETE, васкулярної інвазії, метастазами ЦШЛВ та метастазами в латеральні лімфатичні вузли [42]. Пацієнти з двобічними пухлинами частіше мають гірший результат, ніж пацієнти з однобічною мультифокальністю [166]. Qu та співавт. (2016) вивчали характеристики ПРЩЗ з мультифокальними пухлинами та оцінили зв'язок між локалізацією та рецидивом серед пацієнтів (n=496), які перенесли тотальну тиреоїдектомію. Пацієнти були розподілені на: N1 (солітарна пухлина), N2 (2 або більше вогнища в межах однобічної частки ЩЗ) і N3 (двобічні пухлини, принаймні 1 пухлина у кожній долі ЩЗ). Доведено, що двобічна мультифокальність є незалежним фактором ризику рецидиву, віддалених метастазів і смерті від раку. Крім того, ETE і вік >45 років також є значущими предикторами рецидиву та смерті пацієнтів. Отже, двостороння мультифокальність як індикатор розташування пухлини може бути використана для оцінки ризику рецидиву та смертності при ПРЩЗ [129].

Загалом було проведено багато досліджень, що виявляли клінічні та патологічні фактори, які можуть підвищувати ризик метастазування у центральні лімфатичні вузли шиї у пацієнтів з ПРЩЗ без клінічно значимих

метастазів у ЛФ шиї, але результати були суперечливими [38]. Щоб покращити способи виявлення метастазів у центральні лімфатичні вузли ПРЦЗ, дослідники все частіше намагалися передбачити метастази за клініко-патологічними та ультразвуковими характеристиками первинної пухлини ПРЦЗ або папілярної мікрокарциноми. Однак показники, що використовувались в минулих дослідженнях, були переважно поопераційними гістопатологічними характеристиками [49]. Тому стає все більш важливим виявити саме передопераційні ультразвукові ознаки пухлини ПРЦЗ що можуть слугувати предикторами регіонарного метастазування з метою подальшого визначення тактики лікування.

Висновки до розділу

Рак щитоподібної залози є найпоширенішим злоякісним новоутворенням ендокринної системи в усьому світі, а папілярний рак щитовидної залози є найбільш поширеним типом патології. Передопераційне виявлення метастазів у центральні лімфатичні вузли або встановлення метастатичних тенденцій має велике клінічне значення для діагностики, лікування та прогнозу цих пацієнтів з ПРЦЗ.

Метастазування найчастіше виникає в центральних лімфатичних вузлах, з невеликою кількістю віддалених метастазів і низькою смертністю, а частота виявлення метастазів у шийних лімфатичних вузлах за допомогою ультразвуку є незадовільною, особливо для CLNM. Таким чином, ідентифікація пацієнтів з ПТК до операції з більшим ризиком CLNM була б цінною. Моделі прогнозування (номограми) та аналіз факторів ризику на основі клінічних даних останніми роками все більше розробляються для широкого спектру захворювань.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження, загальна характеристика груп пацієнтів, та визначення головних змінних дослідження та обсягу дослідження

1 етап. З метою оцінки клініко-морфологічних чинників, що підвищують ризик локорегіонарного метастазування папілярного раку щитоподібної залози, проведено поперечне когортне ретроспективне моноцентрове, дослідження ризику пролонгації ПРЩЗ у вигляді локорегіонарного метастазування (ЛРМ). Опрацьовано дані 514 пацієнтів, прооперованих з приводу папілярного раку щитоподібної залози в період з 2017 по 2020 роки. Усі хворі на момент операції мали клінічні ознаки низького ризику рецидиву захворювання. До основної групи відібрано 240 хворих (52 чоловіків, 188 жінок). У хворих даної групи виявлено метастази у лімфатичні вузли шиї під час патогістологічного дослідження. Середній вік пацієнтів – 40,9 років (min 5, max 81). До контрольної групи відібрано 274 пацієнта (39 чоловіків, 235 жінок) – пацієнти без ознак локорегіонарного метастазування за результатами післяопераційного патогістологічного дослідження. Середній вік хворих 47,5 років (min 12, max 81)

Для проведення аналізу враховувались такі ознаки: 1) наявність або відсутність мультифокального ураження щитоподібної залози; 2) вік пацієнтів; 3) стать; 4) наявність або відсутність тиреоїдиту; 5) розмір домінантної пухлини; 6) інвазія в жирову клітковину.

Критерії включення: 1) підтверджений папілярний рак щитоподібної залози на доопераційному етапі цитологічно; 2) УЗД л/в шиї виконувались на одному апараті, лінійним датчиком. Критерії виключення: операції в ділянці шиї в анамнезі.

2 етап. Для визначення чутливості та специфічності УЗД у діагностиці місцевих метастазів ПРЩЗ, та обґрунтування доцільності профілактичної лімфодисекції шиї, проведено ретроспективне моноцентрове дослідження. Опрацьовано дані 237 пацієнтів (191 жінка, 46

чоловіків) з діагнозом: папілярний рак щитоподібної залози. Середній вік хворих – 48 років (min 4, max 84). Усі пацієнти прооперовані у об'ємі: екстрафасціальна тиреоїдектомія, центральна дисекція ший, лімфаденектомія в період з 2017 по 2019 рр. До уваги брались УЗД центральних лімфовузлів ший на предмет наявності МПРЦЗ на доопераційному етапі та патогістологічне дослідження (ПГД) л/в після операції, що було прийнято за «золотий стандарт».

УЗД органів ший виконувалось на апараті Philips HD 11 XE та лінійним датчиком з частотою 3-12 МГц.

При УЗД використовували 2 групи критеріїв діагностики метастазів - обов'язкові та додаткові.

До обов'язкових критеріїв належить наявність додаткового об'ємного утворення в жировій клітковині ший, індекс Сольбіаті (Solbiati index англ.) <2, диференціювання кіркового та мозкового шарів, ехогенність тканинного компонента, межі, форма, контур утвору, васкуляризація, розміри, природа метастазу. До додаткових критеріїв, які можуть бути відсутніми, відносяться наявність мікрокальцинатів без дорзального стирання ехосигналу, наявність 2 метастазів на одному рівні, наявність великих кальцинатів з дорзальним стиранням ехосигналу, наявність конгломератів, інвазія метастазу в м'яз.

У практиці спеціаліста УЗ-діагностики окрім явних метастазів у л/в ший, досить часто зустрічаються сумнівні л/в, що значно ускладнює передопераційну оцінку тільки за допомогою УЗД. На рис.2.1 зображено л/в, з явними ознаками метастатичного ураження, на рис.2.2 зображено л/в, сумнівні у відношенні метастатичного ураження.



Рис 2.1. Лімфатичні вузли із явними ознаками метастатичного ураження.

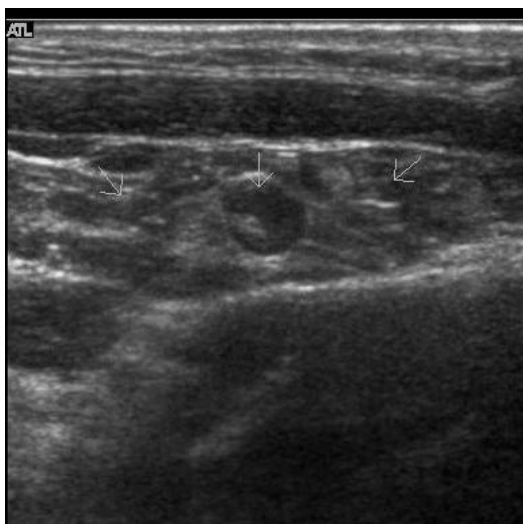


Рис.2.2. Лімфатичні вузли, сумнівні у відношенні метастатичного ураження.

Патогістологічне дослідження виконувалось за загальноприйнятою методикою, фарбування гематоксилін-еозином.

У дослідженні ми порівняли частоту виявлення метастазів у ЦЛВШ на УЗД та у видалених л/в на ПГД у цих хворих. Для визначення чутливості і специфічності методу УЗД, пацієнти розподілені на 4 групи:

1. Істинно позитивний результат (наявність метастазів на УЗД, та наявність на ПГД);
2. Хибно позитивний результат (наявність метастазів на УЗД та відсутність на ПГД);

3. Хибно негативний результат (відсутність метастазів на УЗД та наявність на ПГД);

4. Істинно негативний результат (відсутність метастазів на УЗД та відсутність на ПГД).

Після статистичної обробки даних вираховували прогностичну цінність позитивного результату та прогностичну цінність негативного результату УЗД. Проаналізовано дані групи із 119 хворих, у яких за результатами гістологічного дослідження була підтверджена наявність метастазів, з визначенням їх розмірів. Хворих, у яких результати УЗД були хибно негативними (підгрупа 1) - 61. У підгрупі, де результати УЗД були істинно позитивними (підгрупа 2) - 58 хворих. Представили розподіл спостережень у обох підгрупах по інтервалах розмірів метастазів та відповідно вірогідність їх виявлення в залежності від розміру. Проведено порівняльний аналіз розмірів МПРЦЗ у підгрупах 1 і 2.

Оскільки порівнювані ряди даних не відповідали нормальному закону розподілу, було застосовано особливий вид опису даних – визначення довірчого інтервалу (діапазону очікуваних значень).

УЗД органів ший виконувалось на апараті Philips HD 11 XE та лінійним датчиком з частотою 12 МГц.

3 етап. Для оцінки доопераційних клінічних факторів, що підвищують ризик мінімальної екстратиреоїдної інвазії папілярного раку щитоподібної залози, як одного з факторів підвищеного ризику метастазування, проведено ретроспективне моноцентрове, дослідження передопераційних клінічних предикторів, що підвищують ймовірність екстраорганної інвазії раку щитоподібної залози. Опрацьовано дані 514 пацієнтів у віці від 5 до 81 років. Хворі вперше прооперовані з приводу папілярного раку щитоподібної залози. Обсяг операції: екстрафасціальна тиреоїдектомія. Центральна дисекція ший. Лімфаденектомія. На доопераційному етапі усім пацієнтам виконувалось УЗД органів ший на

апараті Philips HD 11 XE та лінійним датчиком з частотою 3-12 МГц. Всі хворі мали клінічні ознаки низького ризику рецидиву захворювання. Середній вік пацієнтів становив $44,4 \pm 14,5$ років. Чоловіків – 91 (17,7%), жінок – 423 (82,3%). Пацієнти були розподілені на дві групи: 1 група – 169 хворих з мінімальною екстраорганною інвазією у віці від 5 до 71 років ; 2 група – 345 хворих без інвазії у віці від 10 до 81 року.

Для проведення аналізу враховувались такі ознаки: 1) вік пацієнтів; 2) стать; 3) розмір домінантної пухлини.

4 етап. Розроблена математична модель ранжування ризику локорегіонарного метастазування папілярного раку щитоподібної залози на основі доопераційних клінічних та ультразвукових предикторів. Для цього додатково нами визначались ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози як предикторів місцевого метастазування.

Проведено ретроспективне когортне моноцентрове дослідження, у якому оцінювались ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози, що можуть слугувати предикторами підвищеного ризику метастазування. Опрацьовано дані 301 пацієнта, прооперованих з приводу папілярного раку щитоподібної залози в об'ємах: тиреоїдектомія або гемітиреоїдектомія з центральною лімфодисекцією шиї в період з січня 2018 по грудень 2020 років. Усі хворі на момент операції мали клінічні ознаки низького ризику рецидиву захворювання. До основної групи відібрано 117 хворих (22 чоловіків, 95 жінок) - пацієнти у яких виявлено метастази у ЛВ шиї на патогістологічному дослідженні (ПГД). До групи контролю відібрано 184 пацієнта (24 чоловіки, 160 жінок) - хворі без ознак метастазів за результатами ПГД. Середній вік пацієнтів основної групи – 39 років (min 5, max 81). Середній вік хворих групи контролю - 46 років (min 12, max 81). Частка пацієнтів з виявленими метастазами за результатами ПГД сягала 38,9%.

Для проведення аналізу враховувались такі УЗ-ознаки пухлини: 1) субкапсулярне розташування (Рис.2.3); 2) розмір; 3) нерівність меж; 4) нечіткість меж (Рис.2.4); 5) фіброзні зміни; 6) наявність ділянок кальцифікації (мікрокальцифакати) (Рис.2.5); 7) наявність кістоподібної дегенерації; 8) неоднорідна ехоструктура.

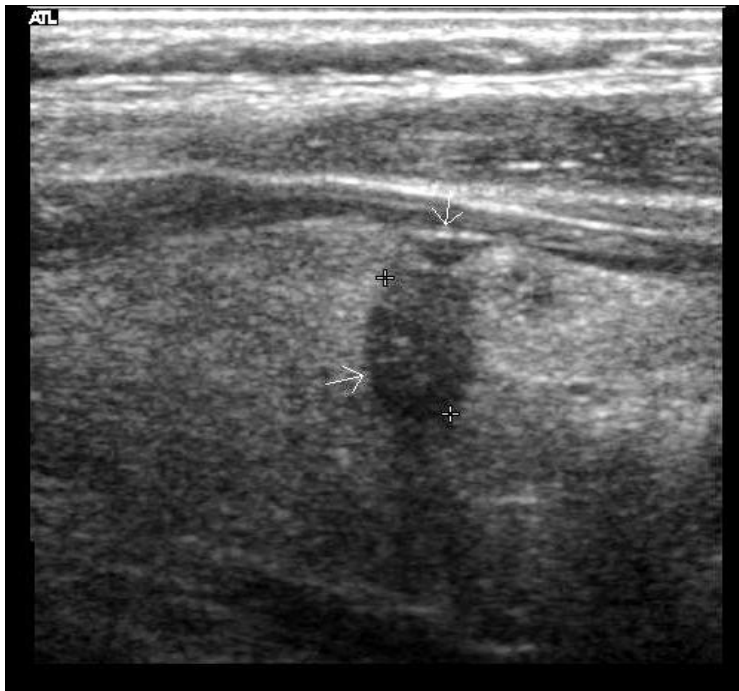


Рис. 2.3. Субкапсулярне розташування вузла



Рис. 2.4. Нечіткість меж вузла.



Рис. 2.5. Наявність ділянок кальцифікації (мікрокальцифакати) вузла.

Пацієнти з макрокальцифікатами пухлини у наших умовах, на УЗД виявляються лише приблизно у 10% випадках, тому до уваги бралися пацієнти тільки з мікрокальцифікатами.

Критерії відбору пацієнтів: 1) відсутність операцій в ділянці шиї у анамнезі; 2) цитологічно підтверджений папілярний рак щитоподібної залози на доопераційному етапі; 3) УЗД ЩЗ виконувались лінійним датчиком; 4) пацієнти лише з одним фокусом ПРЩЗ за даними ПГД, оскільки необхідно було чітко визначити які УЗД-характеристики пухлини ПРЩЗ є предикторами метастазування, а при багатофокусному ураженні визначити з якого фокусу відбулось метастазування неможливо.

УЗД органів шиї виконувалось на апараті Philips HD 11 XE та лінійним датчиком з частотою 12 МГц.

З метою оцінки ризику місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози на основі доопераційних клінічних та ультразвукових предикторів та розробки математичної моделі, проведено ретроспективне моноцентрове когортне дослідження, у якому оцінювались клінічні та ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози, що можуть слугувати предикторами підвищеного ризику метастазування з подальшим створенням математичної моделі оцінки ризику місцевого метастазування ПРЩЗ.

Опрацьовано дані 401 пацієнта, прооперованих з приводу папілярного раку щитоподібної залози в об'ємах: тиреоїдектомія або гемітиреоїдектомія з центральною лімфодисекцією шиї в період з січня 2017 по травень 2023 років. Усі хворі на момент операції мали клінічні ознаки низького ризику рецидиву захворювання. До основної групи відібрано 179 хворих (39 чоловіків, 140 жінок) - пацієнти у яких виявлено метастази у лімфатичні вузли шиї на патогістологічному дослідженні (ПГД). До групи порівняння відібрано 222 пацієнтів (33 чоловіки, 189 жінок) - хворі без метастазів за результатами ПГД. Середній вік пацієнтів

основної групи – 39 років (min 5, max 81). Середній вік хворих групи порівняння - 45 років (min 12, max 81). Частка пацієнтів з виявленими метастазами за результатами ПГД сягала 44,6%.

При проведенні аналізу враховувались такі ознаки, як фактори ризику: 1) субкапсулярне розташування пухлини; 2) розмір; 3) нечіткість меж; 4) наявність ділянок кальцифікації (мікрокальцифакати); 5) вік пацієнта.

Критерії відбору пацієнтів: 1) відсутність операцій в ділянці ший у анамнезі; 2) цитологічно підтверджений папілярний рак щитоподібної залози на доопераційному етапі; 3) УЗД ЩЗ виконувались лінійним датчиком; 4) пацієнти лише з одним фокусом ПРЩЗ за даними ПГД, оскільки необхідно було чітко визначити які УЗД-характеристики пухлини ПРЩЗ є предикторами метастазування, а при багатофокусному ураженні визначити з якого фокусу відбулось метастазування неможливо.

5 етап. З метою обґрунтування доцільності систематичної профілактичної центральної дисекції ший, як методу попередження пролонгації злякисного процесу, проведений аналіз результатів попередніх етапів даного дослідження.

2.2 Статистичні методи досліджень

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою спеціалізованої статистичної програми StatPlus Pro v.7 (AnalystSoft Inc.) та статистичних калькуляторів MedCalc (MedCalc Software Ltd., <https://www.medcalc.org/calc/index.php>), Epitools (Ausvet, <https://epitools.ausvet.com.au/>).

Результати розрахунків для рядів числових даних, які підпорядковувались нормальному закону розподілу, подавали у вигляді: середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), у інших випадках - медіана (Me) та перший і третій квантилі (Q1;Q3).

Для порівняння рядів даних, які підпорядковувались нормальному закону розподілу, застосовували параметричний критерій Стьюдента для незалежних груп, у інших випадках - непараметричний критерій Манна-Уїтні. Порівняння часток виконувалось із застосуванням кутового перетворення Фішера.

При виконанні розрахунків значущості окремих тестів, сили зв'язку, відношень шансів та відповідних операційних характеристик використовували критерій χ^2 -квадрат з поправкою Йейтса та критерій V Крамера; довірчий інтервал визначали за методом Уїлка.

При проведенні ROC-аналізу визначення площі під ROC-кривою з відповідними довірчими інтервалами виконували за методом D. DeLong.

Для операційних характеристик, отриманих у результаті проведення ROC-аналізу, наводили 95% довірчий інтервал (ДІ).

За допомогою методу бінарної логістичної регресії, використовуючи групу з 401 пацієнта у якості навчальної вибірки, ми створили прогностичну модель, яка враховує 5 факторів ризику, вказані вище.

Як відомо, бінарна логістична регресія застосовується у випадку, коли залежна змінна є бінарною (тобто може приймати лише два значення), а незалежні змінні (предиктори) можуть бути змінними різних типів, у тому числі, категоріальними.

За допомогою програми StatPlus було отримано наступне логістичне рівняння:

$$y = -1,839 - 0,037 * X_1 + 0,097 * X_2 + 1,123 * X_3 + 1,198 * X_4 + 0,692 * X_5$$

де X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 - відповідно, вік (років), розмір пухлини (мм), субкапсулярний вузол (наявність), нечіткість меж (наявність), кальцифікати (наявність).

Таким чином, ймовірність виявлення метастазів у кожного конкретного хворого визначається за формулою:

$$p = \frac{1}{1 - e^{-y}}$$

де e – число Ейлера, а y – отримане рівняння регресії.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Визначення можливостей ультразвукового дослідження у виявленні метастазів папілярного раку щитоподібної залози в центральні лімфатичні вузли ший

Порівняння частоти виявлення метастазів на УЗД із «золотим стандартом», за який взято патогістологічне дослідження, дало такі результати (табл. 3.1):

Таблиця 3.1

Результати порівняння частоти виявлення метастазів на УЗД із патогістологічним дослідженням

УЗД ПГД	Наявність метастазів	Відсутність метастазів	Загалом
Наявність метастазів	Істинно позитивний результат	Хибно позитивний результат	
	60	5	65
Відсутність метастазів	Хибно негативний результат	Істинно негативний результат	
	63	111	174
Загалом	123	116	

Розрахунки операційних характеристик УЗД ЦЛВШ показали наступне (у дужках наведено 95% ДІ – довірчий інтервал). Чутливість методу (Se) була низькою, на рівні випадкового вгадування – 0,488 (0,425; 0,551). Натомість специфічність (Sp) була дуже високою – 0,957 (0,923; 0,976), тобто УЗД вкрай рідко дає неправильний позитивний результат.

Прогностична цінність позитивного результату (PPV) – також висока: 0,923 (0,882; 0,951). Це означає, що якщо вже УЗД дало позитивний

результат (наявність метастазів), то він, як правило, буде підтверджений гістологічно.

Прогностична цінність негативного результату (NPV), навпаки, досить невисока: 0,638 (0,575; 0,696), тобто негативний результат УЗД досить часто буває помилковим.

Тест Мак-Німара також підтвердив наявність суттєвих розбіжностей результатів УЗД, як діагностичного тесту, із результатами «золотого стандарту» ($p > 0,05$).

Порівняння накопичених відносної частоти зустрічання метастазів у центральні лімфатичні вузли ший на УЗД у різних діапазонах спостережень (рис. 3.1).

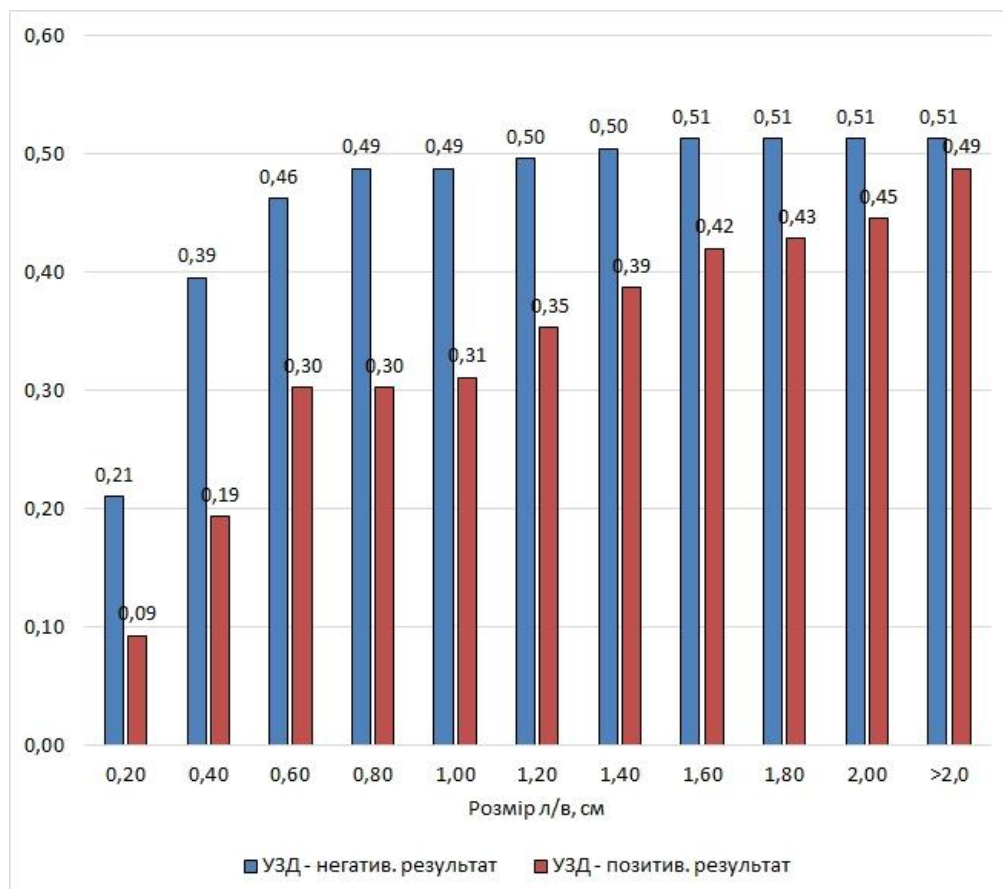


Рис. 3.1. Порівняння накопичених відносної частоти зустрічання наявності (УЗД – позитив. результат) та відсутності (УЗД - негатив результат)

метастазів у центральні лімфатичні вузли ший на УЗД у різних діапазонах
спостережень

Відносна частота (англ. «relative frequency») – це абсолютна частота кожного інтервалу, поділена на загальну кількість спостережень. Накопичена відносна частота (англ. «cumulative relative frequency») накопичує (складає) відносні частоти при русі від першого до останнього інтервалу.

З метою визначення можливостей УЗД у виявленні метастазів у ЦЛВ ший, в залежності від їх розміру, проаналізовано дані групи із 119 хворих, у яких за результатами гістологічного дослідження була підтверджена наявність метастазів, з визначенням їх розмірів.

Хворих, у яких результати УЗД були хибно негативними (підгрупа 1), було 61 (51,3%); розміри МПРЦЗ у них коливались у межах від 0,1 до 1,5 см. У підгрупі, де результати УЗД були істинно позитивними (підгрупа 2), було 58 хворих (48,7%), розміри метастазів у них коливались від 0,1 до 4,0 см.

На *рис.3.2* наведено комбіновану піктограму, на якій одночасно представлено розподіл спостережень у обох підгрупах по інтервалах розмірів л/в та відповідна вірогідність виявлення метастазів (пунктирна лінія – лінія тренду (лінійного)). Ми зупинились на значенні 0,3 см, при якому забезпечується відсутність у побудованій послідовності так званих «пустих» інтервалів, тобто таких, в які не потрапляє жодне спостереження. Таким чином була отримана послідовність з 7 інтервалів розміром 0,3 см; останній інтервал – відкритий ($\geq 1,8$ см).

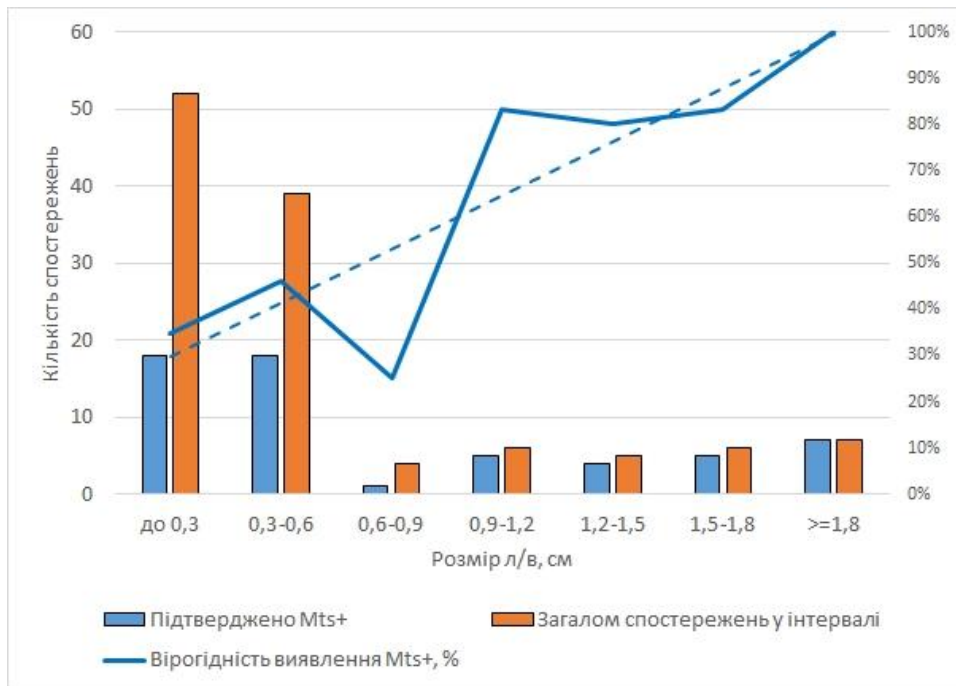


Рис.3.2. Розподіл спостережень у обох підгрупах по інтервалах розмірів МПРЦЗ та відповідна вірогідність виявлення метастазів (пунктирна лінія – лінія тренду)

Ця діаграма показує, що статистично значиме виявлення метастазів (1,00 (0,92; 1,00)) відбувається при їх розмірах від 1,8 см і вище.

Для отримання більш точних результатів було проведено порівняльний аналіз розмірів метастазів у підгрупах 1 (результати УЗД були хибно негативними) і 2 (результати УЗД були істинно позитивними) (рис. 3.3).

У підгрупі 1 медіанне значення розмірів МПРЦЗ становило 0,20 (0,10; 0,30) см, у підгрупі 2 медіанне значення - 0,50 (0,20; 1,20) см. Розміри метастазів у підгрупах статистично значимо відрізнялись ($p < 0,001$).

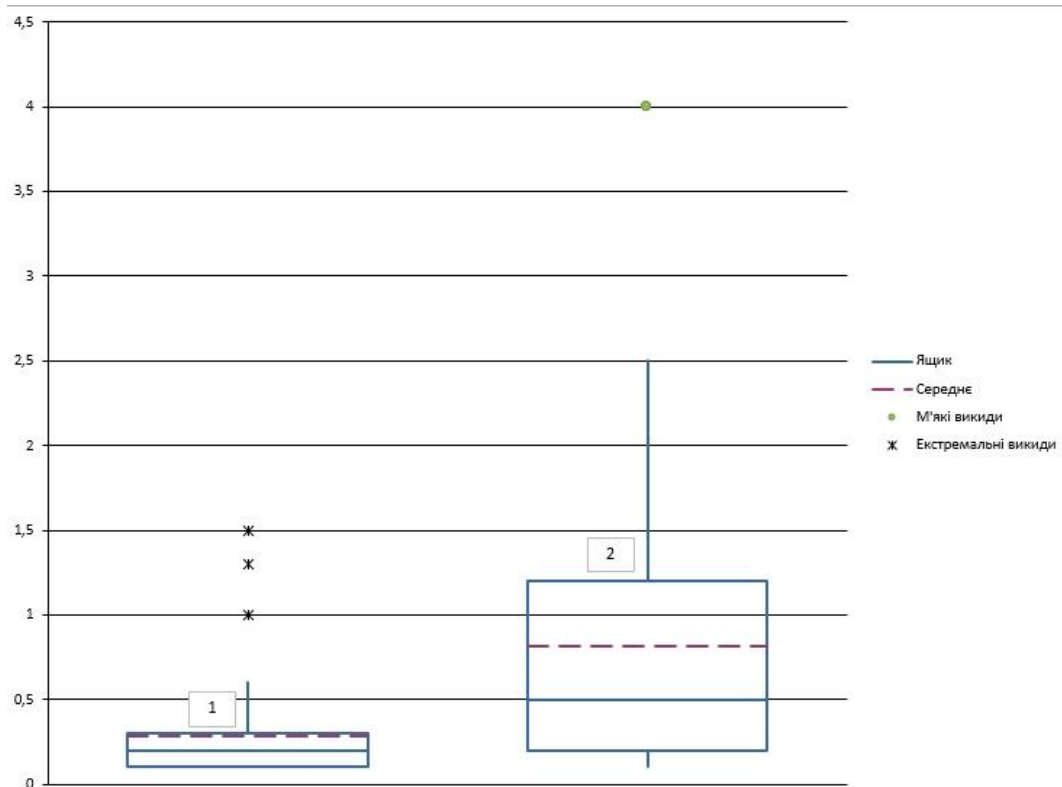


Рис. 3.3. Порівняльний аналіз розмірів л/в у підгрупах 1 (результати УЗД були хибно негативними) і 2 (результати УЗД були істинно позитивними).

При цьому 95%-й довірчий інтервал для даних, що не підпорядковуються нормальному закону розподілу, визначається відсіканням по 2,5% даних з кожного кінця ряду.

Діапазон, в який потрапляє 95% значень підгрупи 1 становив від 0,10 до 1,15 см (округлено 0,1 – 1,2 см). Тобто значення, більші за 1,2 см, не є характерними для цієї підгрупи, що можна інтерпретувати як приналежність таких спостережень до підгрупи 2 (для неї 95%-й довірчий інтервал складав 0,1 – 3,4 см). Іншими словами, при значеннях розмірів метастазів, більших за 1,2 см, із вірогідністю 95%, утвори будуть виявлені за допомогою УЗД.

Розподіл спостережень по інтервалах значень розмірів метастазів представлено в Табл.3.2. Як бачимо, переважна більшість спостережень (76,5%) припадає на діапазон до 0,6 см.

Таблиця 3.2.

Розподіл спостережень по інтервалах значень розмірів л/в.

Розмір метастазу (см)	Питома вага спостережень (%)
До 0,3	43,7
0,3-0,6	32,8
0,6-0,9	3,4
0,9-1,2	5,0
1,2-1,5	4,2
1,5-1,8	5,0
$\geq 1,8$	5,9

Натомість у діапазон значень МПРЦЗ, які є більшими за 1,2 см, що відповідає 95% вірогідності отримання істинно позитивного результату УЗД, у нашому дослідженні потрапило лише близько 15% спостережень. Звичайно це не означає, що при менших розмірах МПРЦЗ, УЗД принципово не може визначити метастаз, проте вірогідність цього суттєво зменшується зі зменшенням розмірів л/в, що ілюструє *рис. 3.4*

Отримані результати свідчать про низьку чутливість, але високу специфічність УЗД у виявленні МПРЦЗ у центральній колектор л/в шиї, тобто якщо метастаз на УЗД ідентифікований то з найбільшою вірогідністю це буде підтверджено на ПГД. Крім того, якщо розмір метастазу $\geq 1,2$ см, вірогідність його виявлення становить 95%. 76,2% спостережень припадає на діапазон розмірів метастазів до 0,6 см – вірогідність їх виявлення на УЗД - до 0,47.

3.2. Клініко-морфологічні чинники, що підвищують ризик локорегіонарного метастазування папілярного раку щитоподібної залози

1. За результатами дослідження, виявлена статистично значуща різниця між групами з метастазами та без метастазів, за віком, статтю пацієнтів і розміром домінантної пухлини (Табл. 3.3). У групі пацієнтів з метастазами середній вік хворих нижчий за середній вік пацієнтів контрольної групи; медіана розміру первинної пухлини у пацієнтів основної групи статистично значимо вища за цей показник контрольної групи; доля чоловіків в основній групі значимо вища, ніж у контрольній, а жінок – навпаки.

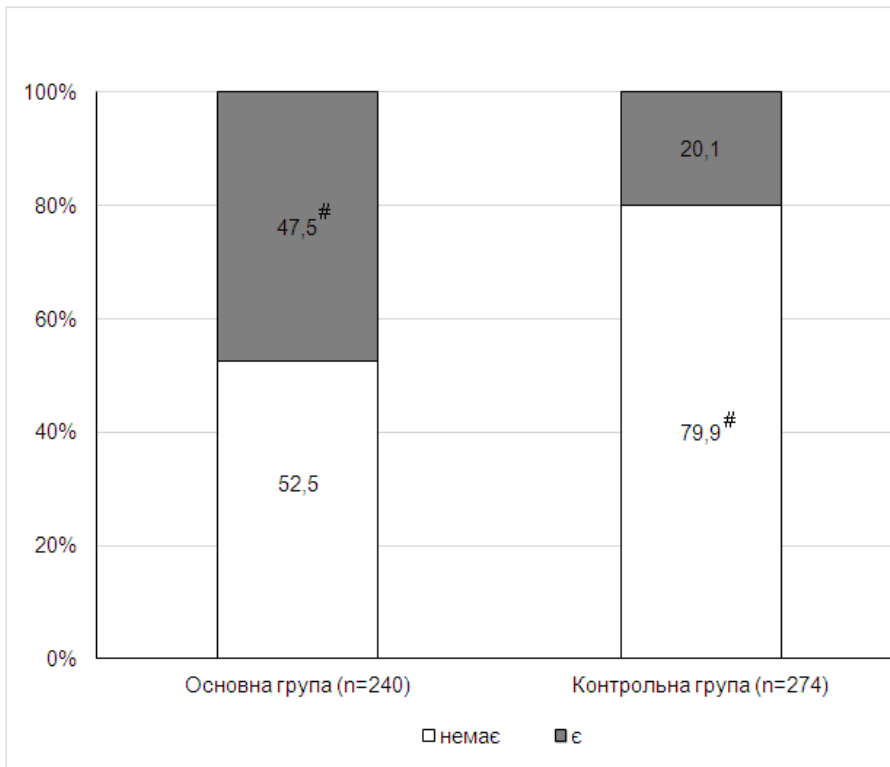
Таблиця 3.3.

Показник	Основна група (n=240)	Контрольна група (n=274)
Вік, років (M ± SD)	40,9 ± 14,7	47,5 ± 13,7 #
Стать (ч; ж), n/%	52/21,7% *; 188/78,3%	39/14,2%; 235/85,8% *
Розміри первинної пухлини, мм (Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅))	15,0 (10,0; 20,0) #	10,0 (6,0; 14,0)

* – різниця між групами значуща (p<0,05);

– різниця між групами значуща (p<0,001)

2. Виявлена різниця між групами за частотою інвазії у жирову клітковину (Рис.3.4). Інвазія пухлини у жирову клітковину в основній групі зустрічається майже вдвічі частіше.



– різниця між групами значуща ($p < 0,01$).

Рис.3.4. Порівняння частоти інвазій ПРЦЗ у жирову клітковину на патогістологічному дослідженні.

3. Частка пацієнтів з мультифокусним ураженням у обох групах була практично однаковою і статистично не відрізнялась ($p > 0,05$) (Рис.3.5).

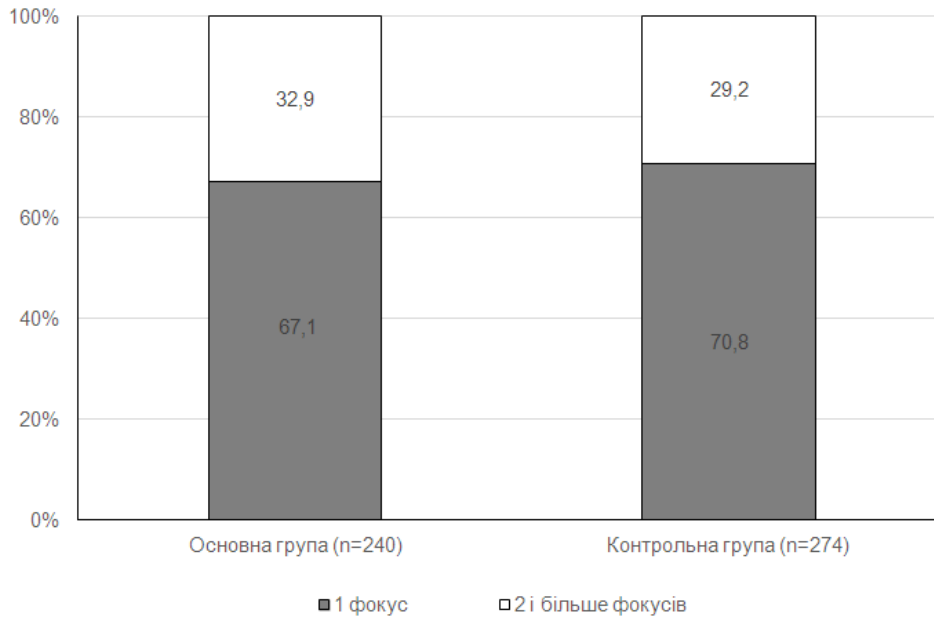


Рис 3.5. Розподіл за кількістю фокусів ПРЦЗ.

4. Частота виявлення іпсилатеральної та контрлатеральної локалізації пухлин у обох групах значущо не відрізняється (Рис. 3.6). Значущої різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).

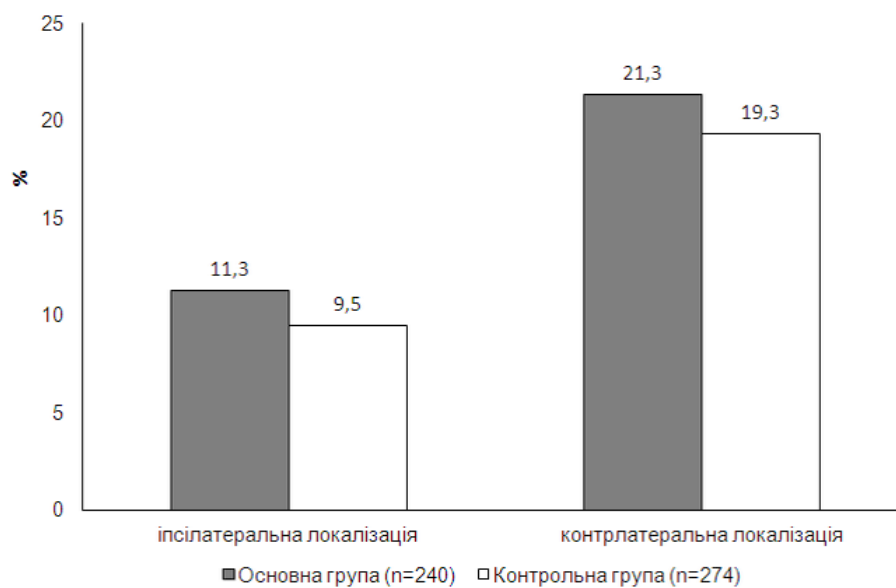
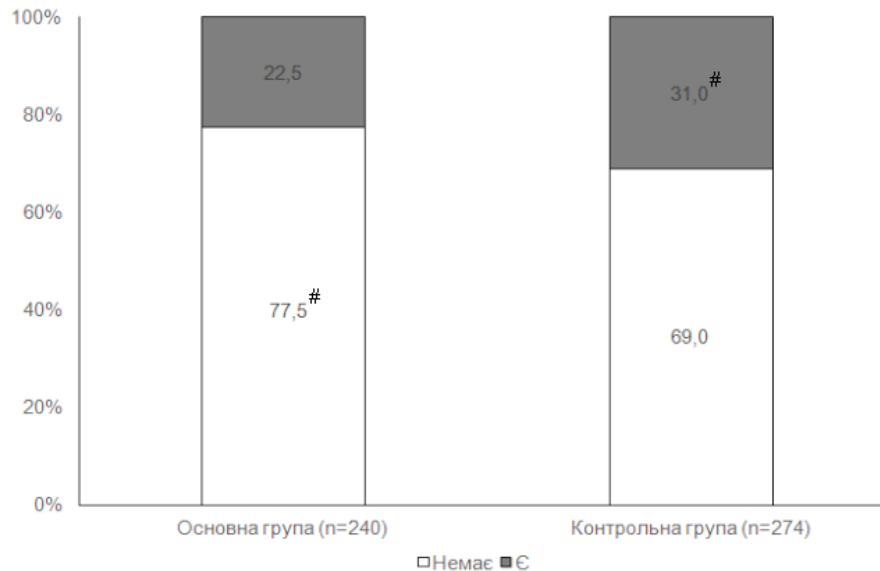


Рис. 3.6: Частота іпсі та контрлатерального ураження залози в обох групах

5. Частота виявлення тиреоїдиту у контрольній групі була дещо вища, ніж в основній (Рис.3.7).



– різниця між групами значуща ($p < 0,05$).

Рис. 3.7. Ознака наявності тиреоїдиту в обох групах

6. Для визначення точки відсікання показників віку та розмірів первинної пухлини було проведено ROC-аналіз. Критерій порогу визначали за ознакою максимальної сумарної чутливості і специфічності (за індексом Йодена). Результати наведені у Табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Показник	Вирішальне правило	Площа під кривою AUC (95% ДІ)	Якість моделі	Індекс Йодена J	Точка відсікання (cut-off)
Вік, років	$X \leq T$	0,632 (0,584; 0,680)	середня	0,210	47
Розмір пухлини, мм	$X \geq T$	0,702 (0,657; 0,746)	добра	0,328	13

Результати розрахунків операційних характеристик окремих тестів, їх значущості, сили зв'язку та відповідних відношень шансів (Табл. 3.5). За

результатами дослідження, діагностична ефективність (ДЕ) врахування фактору інвазії у жирову клітковину становить 64,8%, розміру пухлини більше 1,3 см – 66,7%, віку до 47 років – 60,0%.

Таблиця. 3.5.

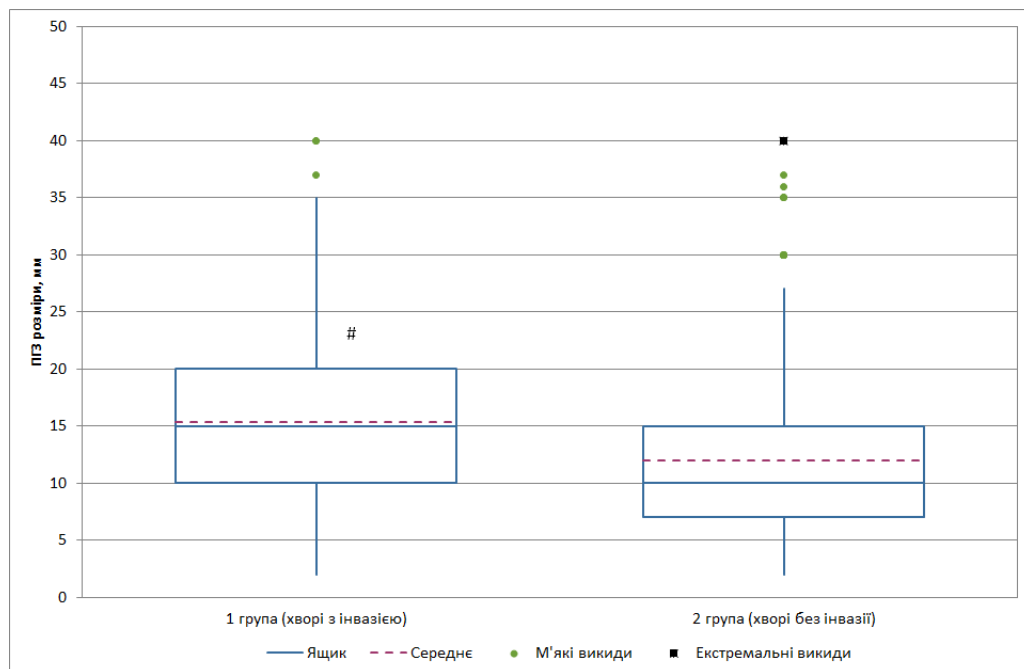
Показник (критерій)	χ^2 з поправкою Йейтса)	p	Критерій V Крамера	Сила зв'язку	Відношення шансів	Чутливість Se (95% ДІ)	Специфічність Sp (95% ДІ)	PPV, %	NPV, %	ДЕ, %
Вік (≤ 47 р.)	22,352	<0,001	0,212	середня	2,407 (1,678 ; 3,452)	68,3 (62,0; 74,1)	52,7 (46,6; 58,7)	55,8 (52,0 ; 59,5)	65,6 (55,6; 64,3)	60,0 (55,6; 64,3)
Розміри пухлини (≥ 13 мм)	54,541	<0,001	0,330	середня	3,972 (2,746 ; 5,745)	61,3 (54,7; 67,5)	71,5 (65,8; 76,8)	65,3 (60,4 ; 70,0)	67,8 (63,9; 71,5)	66,7 (62,5; 70,8)
Частота інвазій у жирову клітковину у (є/немає)	42,375	<0,001	0,291	середня	2,603 (2,441 ; 5,317)	47,5 (41,0; 54,0)	79,9 (74,7; 84,5)	67,5 (61,2 ; 73,1)	63,5 (60,3; 66,5)	64,8 (60,5; 68,9)

3.3. Оцінка доопераційних клінічних факторів, що підвищують ризик мінімальної екстратиреоїдної інвазії папілярного раку щитоподібної залози, як одного з факторів підвищеного ризику метастазування

За результатами дослідження, як за віком (середній вік пацієнтів 1 групи – $44,7 \pm 14,4$ років; середній вік пацієнтів 2 групи – $44,3 \pm 14,6$ років),

так і за гендерною ознакою (у 1 групі чоловіків – 30 (17,8%), жінок – 139 (82,2%); у 2 групі чоловіків – 61 (17,7%), жінок – 284 (82,3%), групи були практично тотожні; у обох групах статистично значимо ($p < 0,01$) переважали жінки.

Розміри первинної пухлини у 1-й групі – 15,0 (10,0; 20,0) мм – були статистично значущо вищі ($p < 0,001$), ніж у другій – 10,0 (7,0; 15,0) мм, що наочно демонструють діаграми типу «ящик з вусами» (box plot; «вуса» визначались за методом Тьюкі) (рис. 3.8).



Примітка. # – різниця між групами значуща ($p < 0,001$)

Рис. 3.8. Діаграма типу «ящик з вусами» для показника «розмір первинної пухлини»

Наявність таких відмінностей спонукала нас до проведення ROC-аналізу з метою визначення відповідного порогу відсікання для прийняття рішення щодо диференціації цих груп хворих. Отримана ROC-крива наведена на рис. 3.9.

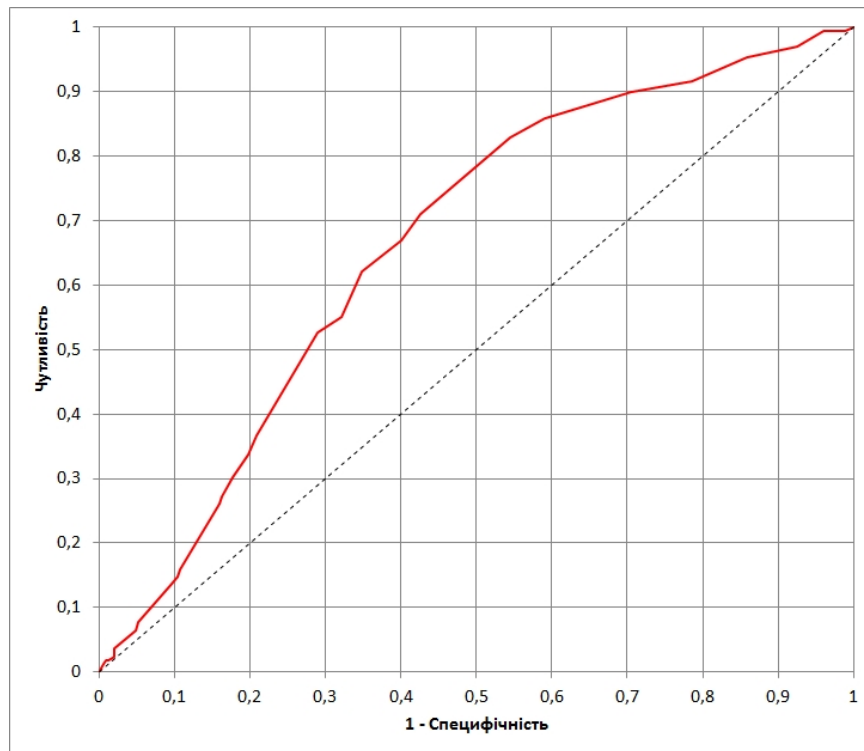


Рис. 3.9. ROC-крива для показника «розмір первинної пухлини»

Площа під кривою $AUC=0,665$ (95% ДІ: 0,617; 0,713), що відповідає середній якості моделі.

У випадку, коли необхідно забезпечити найкраще співвідношення чутливості і специфічності, яке визначається за допомогою індексу Юдена (Youden index J), який у нашому дослідженні дорівнював 0,284, поріг відсікання становив >10 мм (вирішальне правило: $X>T$). Чутливість при цьому складає 0,710 (95% ДІ: 0,642; 0,778), а специфічність – 0,574 (95% ДІ: 0,522; 0,626).

Найбільша близькість чутливості і специфічності (приблизно 0,635), яка може слугувати іншим критерієм для вибору порогу відсікання, досягається при розмірі первинної пухлини близько 12-13 мм, що ілюструють графіки на рис. 3.10.

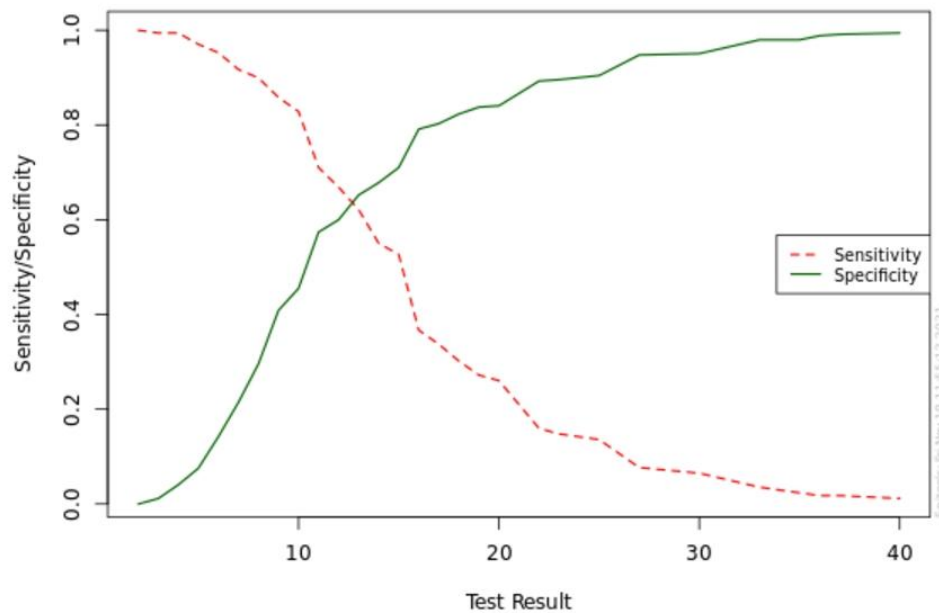


Рис. 3.10 Графіки чутливості і специфічності при дослідженні розміру первинної пухлини.

При значенні порогу відсікання >12 мм забезпечується чутливість 0,621 (95% ДІ: 0,544; 0,695) і специфічність – 0,652 (95% ДІ: 0,599; 0,702).

Слід зазначити, що переважна більшість хворих (71,0%) з інвазією мали розміри первинної пухлини >10 мм, натомість у групі 2 таких хворих було лише 42,6%.

Частота інвазії у жирову клітковину в середньому становить 0,329 або 32,9% (169 випадків з 514). Проте вона суттєво залежить від розмірів первинної пухлини, що добре ілюструє комбінована діаграма на рис.3.11. У діапазонах розмірів до 10 мм, ймовірність виявлення інвазії становить від 14,0% до 21,6%, натомість у діапазонах розмірів більших за 10 мм, вона коливається у межах від 41,9% до 50,0%.

Загалом, майже половина хворих (48,1%) у досліджуваних групах мали розміри первинної пухлини ≤ 10 мм.

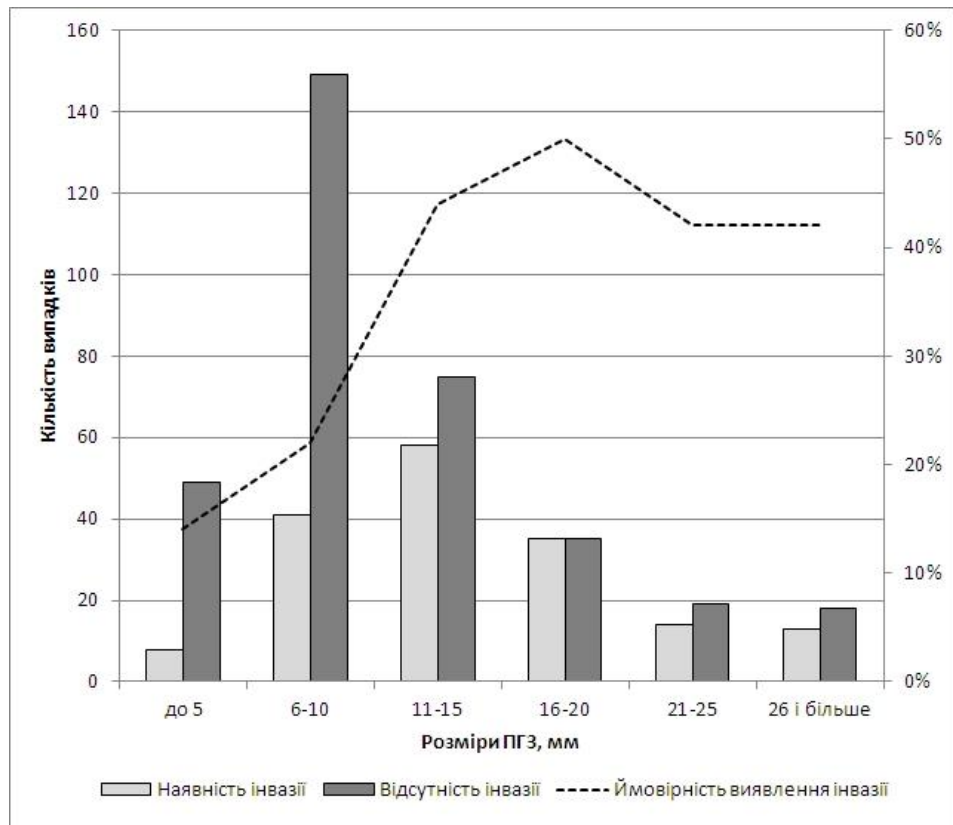


Рис.3.11. Розподіл частоти зустрічання екстартиреοїднї інвазїї у рїзних дїапазонах розмїрів пухлини у групах хворих та вїдповїдна ймовїрнїсть інвазїї.

Ще одним критерїєм при прийняттї рїшення можуть бути заздалегїдь визначенї чутливїсть, специфїчнїсть або їншї характеристики тесту. Наприклад, обираючи пороги вїдсїкання у дїапазонї вїд 9 до 15 мм, можна варїювати чутливїсть тесту вїд 0,858 до 0,527 при змїнї специфїчностї вїд 0,409 до 0,710 (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Операційні характеристики тесту (з 95% ДІ) для деяких значень порогу відсікання

Поріг відсікання, мм	Чутливість	Специфічність	Прогностична значущість позитивного результату тесту	Прогностична значущість позитивного результату тесту	Загальна діагностична ефективність, %
>8	0,858 (0,796; 0,907)	0,409 (0,356; 0,463)	0,416 (0,390; 0,442)	0,855 (0,799; 0,897)	55,6 (51,2; 60,0)
>9	0,828 (0,763; 0,882)	0,455 (0,402; 0,510)	0,427 (0,398; 0,456)	0,844 (0,792; 0,885)	53,4 (51,2; 62,1)
>10	0,710 (0,635; 0,772)	0,574 (0,520; 0,627)	0,449 (0,411; 0,488)	0,802 (0,758; 0,839)	61,9 (57,5; 66,1)
>11	0,667 (0,592; 0,739)	0,600 (0,546; 0,652)	0,450 (0,409; 0,492)	0,787 (0,746; 0,823)	62,3 (57,9; 66,5)
>12	0,621 (0,544; 0,695)	0,652 (0,599; 0,702)	0,467 (0,421; 0,513)	0,779 (0,741; 0,812)	64,2 (59,9; 68,4)
>13	0,550 (0,472; 0,627)	0,678 (0,626; 0,727)	0,456 (0,406; 0,507)	0,755 (0,720; 0,787)	63,6 (59,3; 67,8)
>14	0,527 (0,449; 0,604)	0,710 (0,659; 0,758)	0,471 (0,417; 0,526)	0,754 (0,720; 0,785)	64,2 (60,7; 69,1)

3.4. Розробка математичної моделі ранжування ризику місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози на основі доопераційних клінічних та ультразвукових предикторів

Проведено аналіз наявності і сили зв'язку між проявами ультразвукових ознак ПРЦЗ та наявністю або відсутністю метастазів (Табл.3.7).

Таблиця 3.7.

Аналіз наявності і сили зв'язку між проявами ультразвукових ознак папілярного раку щитоподібної залози та наявністю або відсутністю метастазів

Показник	Кількість спостережень				P	Cramer's V
	TP	FN	FP	TN		
Субкапсулярне розташування	TP	90	91	FP	<0,0001	0,2735
	FN	27	93	TN		
Нерівність меж	TP	58	82	FP	0,4866	0,0489
	FN	59	102	TN		
Нечіткість меж	TP	79	108	FP	0,1563	0,0887
	FN	38	76	TN		
Кістоподібна дегенерація	TP	37	58	FP	0,9203	0
	FN	80	126	TN		
Фіброз	TP	30	42	FP	0,6714	0,0321
	FN	87	142	TN		
Наявність ділянок кальцифікації	TP	76	89	FP	0,0069	0,1625
	FN	41	95	TN		
Неоднорідна ехоструктура	TP	34	66	FP	0,2733	0,0704
	FN	83	118	TN		

Примітки:

- TP (true positive) - істинно позитивний результат: УЗД-ознака наявна, наявність метастазів також була підтверджена;
- FP (false positive) - хибно позитивний результат: УЗД-ознака наявна, але метастази не були виявлені;
- TN (true negative) - істинно негативний результат: УЗД-ознака була відсутня, метастази не були виявлені;
- FN (false negative) - хибно негативний результат: УЗД-ознака відсутня, але метастази були виявлені;
- P – рівень значущості
- Cramer's V – коефіцієнт Крамера V

Крім того, проведено порівняльний аналіз частоти зустрічальності кожної з ознак у групах хворих з метастазами (117 осіб) і без (184 особи). Результати наведені на діаграмі. (Рис.3.12)

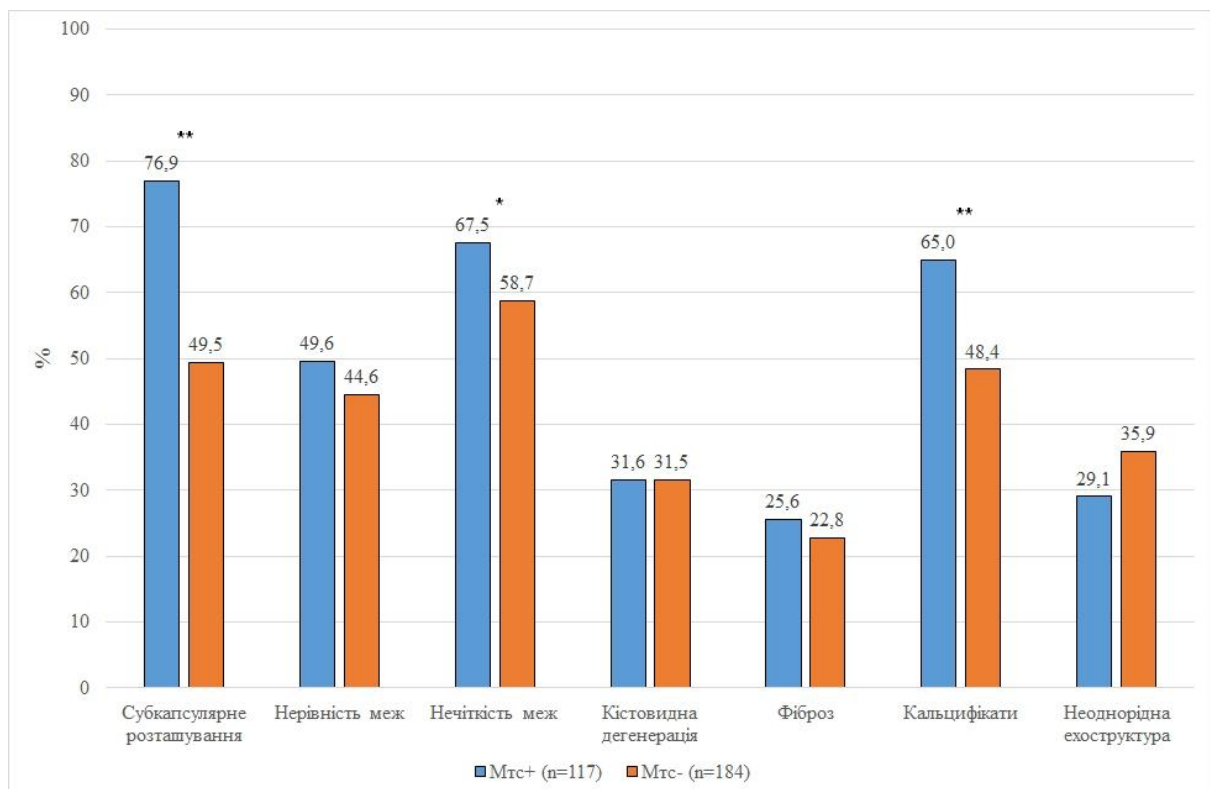


Рис.3.12. Порівняльний аналіз частоти зустрічання кожної з ультразвукових ознак у групах хворих з метастазами (117 осіб) і без (184 особи)

Примітки:

- * - різниця між групами значуща ($p < 0,05$);

** - різниця між групами значуща ($p < 0,01$).

З метою перевірки гіпотези про наявність зв'язку між розміром і виявленням метастазів було проведено ROC-аналіз. Його результати підтверджують наявність такого зв'язку. Рис.3.13, Рис.3.14, Табл.3.8

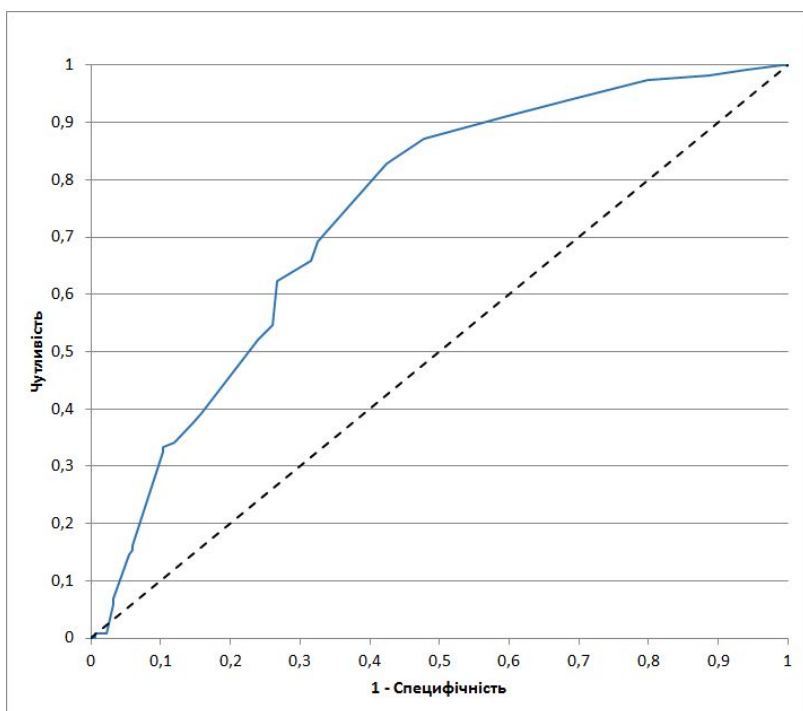


Рис.3.13. ROC-крива, яка характеризує зв'язок розміру пухлини папілярного раку щитоподібної залози з наявністю метастазів

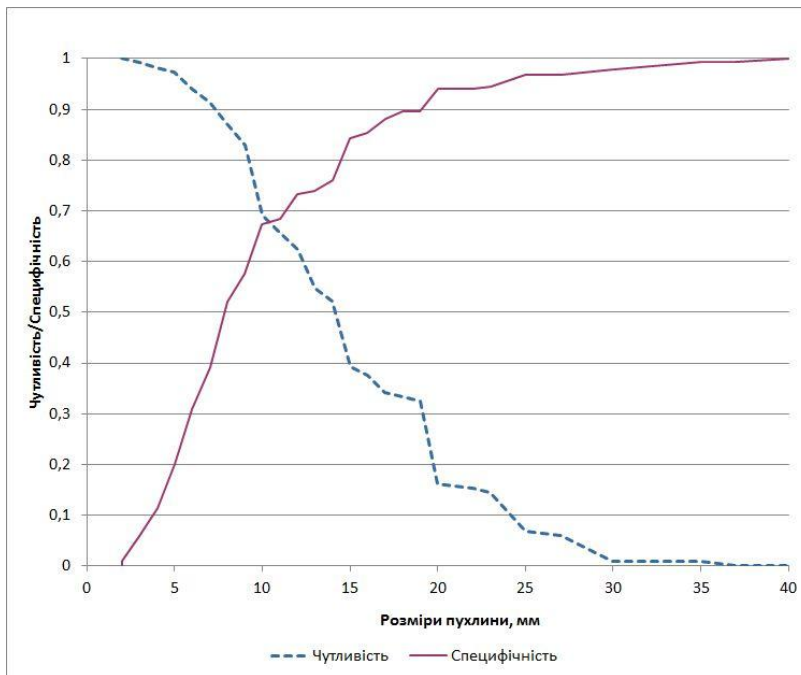


Рис.3.14. Графік чутливості і специфічності

Таблиця 3.8

Основні операційні характеристики тесту для прогнозування наявності метастазів на основі розмірів

Показник	Значення	95% ДІ
Чутливість (Se)	82,9%	74,8% – 89,2%
Специфічність (Sp)	57,6%	50,1% – 64,9%
Прогностична значущість позитивного результату (PPV)	55,4%	50,8% – 60,0%
Прогностична значущість негативного результату (NPV)	84,1%	77,7% – 88,9%
Діагностична ефективність (Accuracy)	67,4%	61,8% – 72,7%

Негативний результат тесту є більш інформативним, ніж позитивний.

Отже, такі ультразвукові ознаки ПРЦЗ як субкапсулярне розташування пухлини та наявність кальцифікатів має зв'язок з наявністю регіонарних метастазів ($p < 0,01$). Табл.3.7 Крім перерахованих ознак, значуща різниця у частоті зустрічальності виявлена також для УЗ-ознаки «нечіткість меж» пухлини ПРЦЗ ($p < 0,05$). Рис.3.12

Такі ознаки як «нерівність меж», «кістоподібна дегенерація», «фіброз» та «неоднорідна ехоструктура» пухлини на УЗД, за нашими даними, не мають зв'язку з регіонарним метастазування ПРЦЗ. Табл.3.7

Також виявлено зв'язок розміру пухлини з наявністю метастазів ПРЦЗ. За результатами ROC-аналізу, величина площі під кривою (AUC), визначена за методом DeLong, дорівнює 0,740 (95%ДІ: 0,684 - 0,795), що відповідає середній якості тесту. Рис.3.13 Коеф. Юдена J становить 0,405. При обиранні точки відсікання ≥ 10 мм забезпечується чутливість тесту 0,829 (або 82,9%) при специфічності 0,576 (57,6%) (Рис. 3.14, Табл.3.8).

При вирішенні задачі класифікації, тобто віднесення певного спостереження до одного з класів (у нашому випадку – «метастази наявні» або «метастази відсутні») використовується так званий поріг відсічення класифікації; спостереження з передбачуваними значеннями більше порога відсічення класифікації, класифікуються як позитивні, а всі інші - як негативні. Зазвичай за замовчування у якості такого порогу обирається значення 0,5.

Отримана прогностична модель забезпечувала наступні операційні характеристики: чутливість – 69,8%, специфічність – 79,3%, діагностична ефективність – 75,1%.

З метою оцінки якості моделі було виконано процедуру ROC-аналізу (рис.3.15, рис. 3.16).

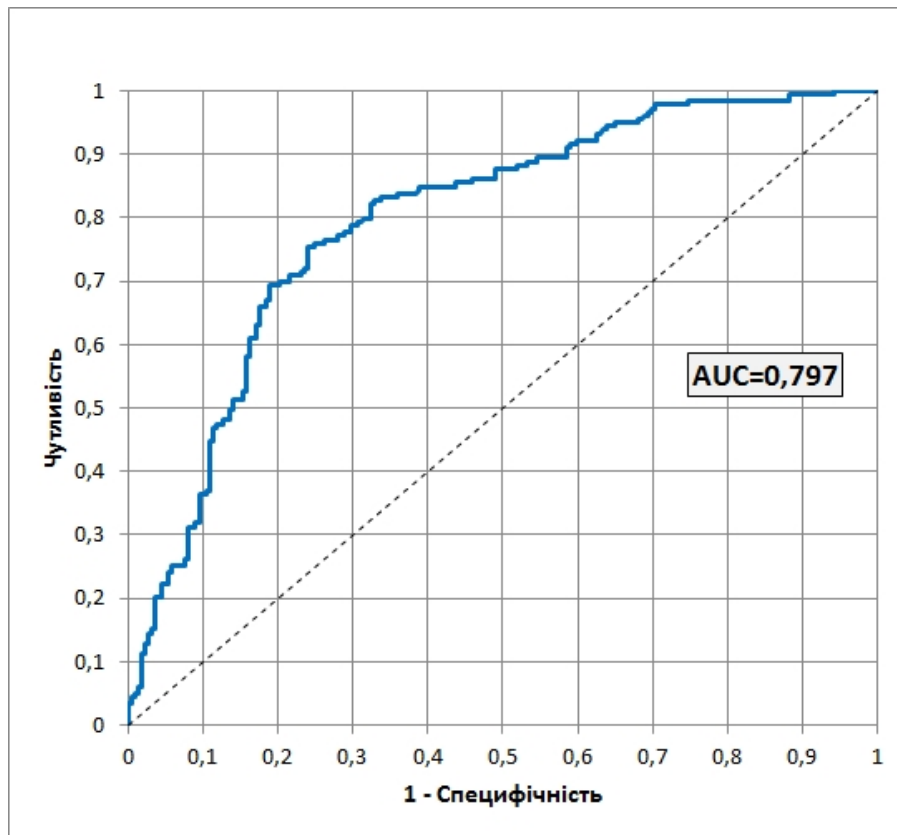


Рис.3.15. Оцінка ефективності моделі за допомогою ROC-кривої

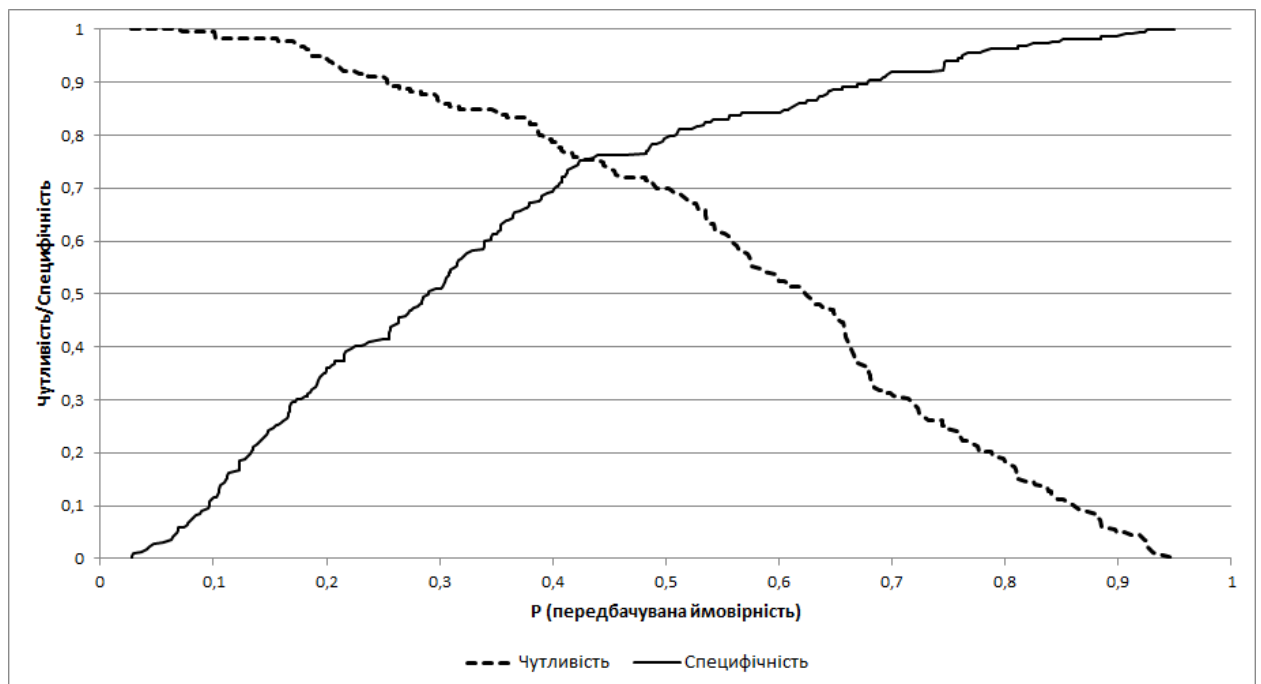


Рис. 3.16: Криві чутливість-специфічність

Отримані наступні результати: площа під кривою AUC=0,797 (95% ДІ: 0,753-0,841), що відповідає хорошій якості моделі, індекс Юдена J=0,5155.

При цьому було уточнене порогове значення для P, яке дорівнює 0,44 (вирішальне правило $X>T$), при досягненні якого забезпечуються кращі операційні характеристики тесту (табл. 3.9).

Таблиця 3.9.

Основні операційні характеристики тесту для прогнозування наявності метастазів

Показник	Значення	95% ДІ
Чутливість (Se)	75,4%	68,4% – 81,5%
Специфічність (Sp)	76,1%	70,0% – 81,6%
Прогностична значущість позитивного результату (PPV)	71,8%	66,5% – 76,6%
Прогностична значущість негативного результату (NPV)	79,3%	74,6% – 83,4%
Діагностична ефективність (Accuracy)	75,8%	71,3% – 79,9%

Діаграма на рис. 3.17 наочно демонструє співвідношення правильних і хибних прогнозів, отриманих у навчальній вибірці за допомогою розробленого тесту.

Негативний результат тесту є дещо більш інформативним, ніж позитивний.

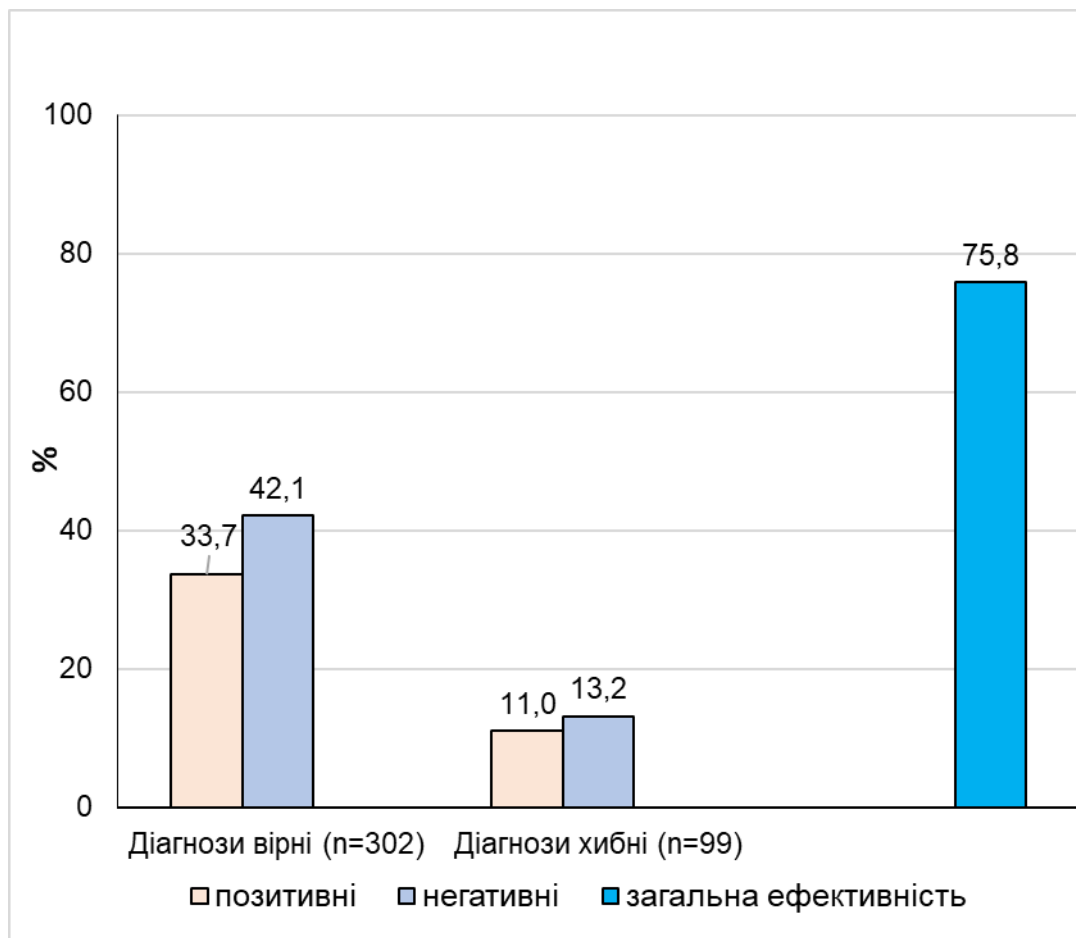


Рис. 3.17: Співвідношення правильних і хибних прогнозів, отриманих у навчальній вибірці за допомогою розробленого тесту.

Перевірка якості моделі на контрольній групі з 100 осіб дала такі результати (Табл. 3.10):

Таблиця 3.10.

Основні операційні характеристики тесту (верифікація на групі з 100 осіб)

Показник	Значення
Чутливість (Se)	72,2%
Специфічність (Sp)	75,0%
Діагностична ефективність (Accuracy)	74,0%

Таким чином, прогностична модель на основі таких УЗ-ознак як нечіткість меж пухлини, субкапсулярне розташування, розмір більше 1,0 см, наявність мікрокальцифікатів та вік пацієнта має діагностичну ефективність 75,8% (95%ДІ: 71,3% – 79,9%)

Як працює прогностична модель. Приклад: пацієнт С., 55 років, за УЗ-ознаками, розмір пухлини ПРЦЗ - 35 мм, розташування субкапсулярне (1), з чіткими межами (0) та наявністю мікрокальцифікатів (1). Лікар вносить дані в таблицю MS Excel, попередньо вказавши коефіцієнти для кожної з ознак. Отримаємо вірогідність метастазування - 50,5%. Враховуючи те, що показник вище за 50%, рекомендуємо виконувати розширену центральну дисекцію шії з видаленням 5 і більше лімфатичних вузлів (за наявності експрес-гістологічного дослідження). Якщо немає технічних можливостей для експрес-гістологічного дослідження, рекомендуємо розширену центральну дисекцію шії із залученням паратрахеальної клітковини на стороні ураження.

3.5. Обґрунтування доцільності профілактичної дисекції шиї, лімфаденектомії

За результатами дослідження, у діапазон значень метастазів ПРЦЗ, які є більшими за 1,2 см, що відповідає 95% вірогідності отримання істинно позитивного результату УЗД, потрапило лише близько 15% спостережень.

Якщо розмір метастазу $\geq 1,2$ см, вірогідність його виявлення становить 95%. 76,2% спостережень припадає на діапазон розмірів метастазів до 0,6 см – вірогідність їх виявлення на УЗД - до 47%.

Частота виявлення метастазів за результатами післяопераційного патогістологічного дослідження (ПГД), при умові що на доопераційному етапі метастази не були верифіковані цитологічно, становить 25,8% (Табл. 3.11).

Таблиця 3.11

	Кількість пацієнтів: абс (%)
Загальна кількість пацієнтів	514 (100%)
Кількість пацієнтів з виявленими метастазами на ПГД	133 (25,8%)
Кількість пацієнтів, у яких не виявлено метастази на ПГД	381 (74,2%)

Частота мінімальної екстратиреоїдної інвазії, як одного з факторів підвищеного ризику метастазування, суттєво залежить від розміру пухлини. Якщо розмір пухлини до 10,0 мм, ймовірність виявлення інвазії становит від 14,0% до 21,6%. Натомість, якщо розмір пухлини більше 10,0 мм, ймовірність інвазії коливається в межах від 41,9% до 50,0%.

Діагностична ефективність прогностичної моделі – 75,8%, Це дає можливість клініцистам визначити необхідність та об'єм лімфодисекції при ПРЦЗ, особливо у разі відсутності інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження.

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За наявності щитоподібної залози, УЗД центрального лімфатичного колектора ший має низьку чутливість та специфічність згідно даних авторів [55]. Це спонукало нас провести ретро-проспективне дослідження можливостей УЗД ЦЛВШ у таких умовах. Наявність метастазів у ЦЛВШ оцінювалась у 237 пацієнтів з діагнозом папілярний рак щитоподібної залози (ПРЦЗ) на УЗД до операції (екстрафасціальна тиреоїдектомія, центральна дисекція ший, лімфаденектомія), та на патогістологічному дослідженні після.

Для успішного оцінювання ЦЛВШ, допоміжним методом може виступати ультразвукова компресійна еластографія при папілярній карциномі щитоподібної залози, за відсутності тиреоїдиту Хашимото [27].

Ультразвукове картографування усіх шийних лімфатичних колекторів I–VI груп може бути застосована у більшості у пацієнтів з цитологічними ознаками карциноми. Після того як первинна пухлина була верифікована як злоякісна цитологічно, може бути виконано тонкоігольову аспіраційну пункційну біопсію сонографічно підозрілих лімфатичних вузлів, щоб мати обґрунтування для дисекції ший, лімфаденектомії до початку операції [180].

Отримані дані: низька чутливість УЗД л/в центрального колектора - 0,433 (0,425; 0,551), та висока специфічність – 0,957 (0,923; 0,976) можна порівняти з результатами дослідження Hengqiang Zhao та Hehe Li у роботі *Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases*, за результати опрацювання даних 4014 хворих, отримали чутливість методу 0,33 (95% ДІ: 0,31-0,35), та специфічність методу – 0,93 (0,92-0,94) для центрального колектора л/в [191]. Недоліком порівняння з мета-аналізом є те, що до уваги береться робота декількох центрів, обстеження виконувались на різних апаратах різними спеціалістами.

Опрацювавши значний обсяг літератури, інформації щодо можливостей УЗД на доопераційному етапі в залежності від розміру метастазів центрального колектора л/в знайдено не було. За нашими даними, низька чутливість УЗД ЦЛВШ, на рівні 0,488 зумовлена саме тим фактом, що 76,5% метастазів, виявлених на ПГД мали розмір до 0,6 см., а вірогідність виявлення таких метастазів на УЗД ЦЛВШ становить 0,47.

Отримані нами дані також порівнювались з результатами УЗД центрального колектора у поопераційному періоді, дослідників Xiao Luo et al. [191]. Критеріями відбору пацієнтів у цьому дослідженні були: 1) стан пацієнтів після тиреоїдектомії, центральної дисекції шиї, лімфаденектомії; 2) ПРЩЗ, підтверджений гістологічно; 3) вік ≥ 18 років. На відміну від наших критеріїв, обстеження проводились на декількох апаратах УЗД. Взяті до уваги такі УЗ критерії метастазування у л/в шиї як розмір, кальцифікація метастазу, інвазія у оточуючі тканини, вік та стать пацієнта. На основі цього побудована бальна система. <8 балів – 30% ризик, 8-18 балів – 60% ризик, та >18% - 80% ризик метастазування. Після статистичної обробки, Рос-аналізу, прогностична модель показала площу під кривою в розмірі 0,811 (95% ДІ: 0,781–0,839) з відсіченням значенням у 8 балів, модель мала чутливість у 82,5% та специфічність 63,2% у досліджуваній групі. Порівнюючи наші результати та результати вищевказаного дослідження бачимо, що можливості УЗД у верифікації МПРЩЗ у центральний лімфатичний колектор на доопераційному та поопераційному етапі гірші, можливо за рахунок відсутності тканини щитоподібної залози у дослідженні закордонних авторів. Також у вищевказаному дослідженні проводився аналіз результатів УЗД на різних апаратах з лінійними датчиками 3-18 МГц.

Так, за даними літератури, передопераційне ультразвукове дослідження демонструє погану чутливість у діагностиці метастазів у центральні шийні ЛВ і хорошу діагностичну ефективність для метастазів у латеральні групи ЛВ [191].

Нами було проведено дослідження у якому визначалось, чи можна вважати предикторами метастазування такі ультразвукові ознаки пухлини, як розмір, чіткість меж, рівність меж пухлини, субкапсулярне розташування пухлини, наявність фіброзу, кістоподібної дегенерації, кальцифації та неоднорідності ехоструктури пухлини.

Розмір пухлини більше 1,0 см, нечіткість меж, наявність кальцифікатів та субкапсулярне розташування пухлини пов'язані з підвищеним ризиком регіонарного метастазування ПРЩЗ.

Так, за даними авторів з Китаю, мікрокальцифікація та неправильна форма є предикторами метастазування у пацієнтів з ПРЩЗ [93]. Згідно даних інших науковців з Китаю, ПРЩЗ з метастазами в лімфатичні вузли зазвичай має складну УЗ-картину, гомогенність задньої ділянки, макрокальцифікацію або множину кальцифікацію [102].

Результати досліджень науковців, які використовували систему візуалізації, звітності та даних щитоподібної залози (ACR TI-RADS), свідчать про те що такі ознаки як багатофокусність ураження, відсутність чітко визначеного краю, стан лімфатичних вузлів і кальцифікація краю пухлини на УЗД, молодший вік, чоловіча стать пацієнта, більший розмір пухлини та наявність тиреоїдиту Хашимото значно частіше зустрічається при ПРЩЗ з метастазами в центральні лімфатичні вузли, ніж без метастазів ($P < 0,05$) [173].

Перспективність роботи над даною темою полягає у тому, що передопераційне визначення усіх можливих предикторів регіонарного метастазування ПРЩЗ дасть можливість практикуючому хірургу обрати найбільш раціональну тактику лікування.

Згідно даних інших дослідників, у багатофакторному аналізі для метастазів у латеральні шийні ЛВ, розмір пухлини більше 1,0 см (OR 3,474, 95% ДІ 1,728-6,985, $P < 0,001$) і метастази центральні шийні ЛВ (OR 5,532, 95% ДІ 2,679-11,425, $P < 0,00$) були високими незалежними предикторами метастазування у латеральні шийні ЛВ. Більше того, пухлина з категорією

процесу T3-T4, екстратиреоїдна інвазія та метастази у центральні шийні ЛВ були значущими факторами, пов'язаними з безрецидивним виживанням [43].

Враховуючи низьку чутливість передопераційних методів візуалізації, оцінювалася частота виявлення ЛРМ папілярного раку щитоподібної залози, застосовуючи систематичну лімфодисекцію шії. У 25,8% випадках метастази верифіковані на ПГД, завдяки систематичній центральній лімфодисекції шії. Низка надійність доопераційних візуалізаційних методів діагностики не дозволяють нам ігнорувати вірогідність наявності ЛРМ високодиференційованого раку щитоподібної залози та не виконувати системну профілактичну центральну дисекцію шії.

У той же час, колеги зі Сполучених Штатів у роботі «The Role of Central Neck Lymph Node Dissection in the Management of Papillary Thyroid Cancer», повідомляють, що профілактична центральна лімфодисекції шії не покращує виживання, а потенційно уникає повторних операцій з високим ризиком від рецидивів, мінімізують біохімічні ознаки захворювання та спрощують подальше спостереження [143].

Дослідники виступають за вибірковий підхід до проведення профілактичних ЦЛДШ. Згідно з багатьма міжнародними груповими консенсусами, пацієнти з більшими пухлинами та несприятливими характеристиками частіше отримують користь від профілактичної ЦЛДШ, що робить їх імовірними кандидатами на цю процедуру. Такі пацієнти також повинні знати про потенціал підвищеного ризику гіпопаратиреозу та ураження поворотних гортанних нервів після центральної лімфодисекції шії. [143].

Згідно наших даних, частота парезу м'язів гортані при екстрафасціальній тиреоїдектомії, центральній дисекції шії відмічалась у 7,1% хворих, частота розвитку транзиторної гіпокальціємії після аналогічного об'єму операції – 20,6%. У разі виконання гемітиреоїдектомії з центральною лімфодисекцією шії, частота однобічного парезу м'язів гортані

сягала 1,8%, розвиток гіпокальціємії не спостерігався у пацієнтів при виконанні такого обсягу операції [1].

Нами виявлено зв'язок таких чинників як вік до 47 років, чоловіча стать пацієнта, розмір $>1,3$ см первинної пухлини та інвазія пухлини у жирову клітковину з наявністю метастазів на момент операції.

Такі фактори, як чоловіча стать ($p<0,05$), вік до 47 років ($p<0,001$), розмір первинної пухлини більше 1,3 см ($p<0,001$), інвазія у жирову клітковину ($p<0,01$) слугують предикторами підвищеного ризику ЛРМ папілярного раку щитоподібної залози. З усіх факторів, найвищу діагностичну ефективністю (ДЕ) мають такі фактори: 1) інвазія пухлини у жирову клітковину (64,8% ДЕ); 2) розмір пухлини більше 1,3 см (66,7 ДЕ); 3) вік хворих до 47 років (60,0% ДЕ).

Результати нашого дослідження дещо відрізняються від результатів робіт колег із Китаю у дослідженні: «Predictors for central lymph node metastases in CN0 papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): A retrospective analysis of 1304 cases», у якому повідомляється про те, що наявність метастазів у центральні шийні лімфатичні вузли пов'язані з молодшим віком (≤ 45), чоловічою статтю, розміром пухлини ($> 0,5$ см), мультифокальністю, двобічністю, капсульною інвазією, лімфоваскулярною інвазією та екстратиреоїдною інвазією, але не пов'язана з мутацією BRAF, локалізацією пухлини, передопераційним рівнем ТТГ та антитіл до тиреоглобуліну [187].

Низька чутливість доопераційних візуалізаційних методів діагностики не дозволяє нам виявити екстраорганну інвазію первинної пухлини папілярного раку щитоподібної залози на мікроскопічному рівні (у жирову клітковину), тому нами оцінювався зв'язок таких передопераційних характеристик як вік, стать пацієнта, розмір первинної пухлини з частотою мінімальної екстраорганної інвазії.

За результатами дослідження, як за віком, так і за гендерною ознакою групи пацієнтів з інвазією та без, були практично тотожні. В той же час,

середній розмір первинної пухлини у групі пацієнтів з інвазією – 15,0 (10,0; 20,0) мм, що статистично значуще вище ($p < 0,001$) за цей показник у групі пацієнтів без інвазії 10,0 (7,0; 15,0) мм. При побудові ROC-кривої, площа під кривою - $AUC=0,665$, що відповідає середній якості моделі. У діапазонах розмірів до 10 мм, ймовірність виявлення інвазії становить від 14,0% до 21,6%, натомість у діапазонах розмірів більших за 10 мм, вона коливається у межах від 41,9% до 50,0%.

Розмір пухлини папілярного раку щитоподібної залози більше 10 мм, з діагностичною ефективністю 61,9%, підвищує ризик мінімальної екстратиреоїдної інвазії, у той же час розмір пухлини більше 12 мм, підвищує ризик мінімальної екстратиреоїдної інвазії з діагностичною ефективністю 64,2%.

У дослідженні оцінювався зв'язок таких ознак ПРЩЗ, як розмір пухлини, чіткість меж, субкапсулярне розташування, наявність мікрокальцифікатів та вік хворого з наявністю місцевого метастазування. На основі цього розроблено математичну модель оцінки ризику місцевого метастазування ПРЩЗ.

За результатами дослідження, розмір пухлини нечіткість меж, наявність кальцифікатів, субкапсулярне розташування та вік хворого мають сильний зв'язок з метастазуванням ПРЩЗ.

Отримані операційні характеристики розробленої математичної моделі, та ROC-аналіз свідчить про хорошу якість моделі ($AUC=0,797$), що дозволяє використовувати її у практиці.

Подібні математичні моделі, або веб-номограми створюються і нашими закордонними колегами, так науковці з Китаю, у роботі «Nomogram for Predicting Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer: A Retrospective Cohort Study of Two Clinical Centers» створили прогностичну модель у якій враховувалися 7 предикторів, серед яких: інвазія ПРЩЗ у тканину щитоподібної залози, мультифокальність, креатинін > 70 мкмоль/л,

вік < 40, розмір пухлини > 1 см, індекс маси тіла < 22 і карциноембріональний антиген > 1 нг/мл. Номограма отримала хорошу дискримінацію з індексом узгодженості 0,854 (95% довірчий інтервал [ДІ], 0,843 до 0,867), що підтверджувався оцінкою точки зовнішньої перевірки 0,825 (95% ДІ, 0,793 до 0,857) [179].

За результатами дослідження інших вчених з Китаю у роботі «Individual prediction of lateral neck metastasis risk in patients with unifocal papillary thyroid carcinoma», створено дві номограми: клінічна (с) та клініко-патологічна (с+р). Клінічна номограма включала чотири клінічні змінні: вік, розмір пухлини, місце пухлини та екстратиреоїдне розширення (ETE). Ця номограма мала хорошу дискримінаційну здатність із С-індексом 0,79 (з поправкою початкового коду 0,78). Клініко-патологічна номограма включала дві клінічні змінні та дві патологічні змінні: розмір пухлини, локалізацію пухлини, екстранодальне розширення (ENE) і кількість метастатичних лімфовузлів у центральному колекторі. Номограма (с+р) продемонструвала чудову дискримінаційну здатність із С-індексом 0,86 (з поправкою початкового завантаження, 0,85) [58].

Науковці з Італії у роботі «Accuracy of papillary thyroid cancer prognostic nomograms: a systematic review.», провели системний огляд номограм прогнозування метастазів ПРЦЗ. Вісімнадцять досліджень із загалом 20 прогностичними моделями були включені в систематичний огляд (90 969 пацієнтів з папілярною карциномою щитовидної залози). Чотирнадцять моделей мали високий ризик упередження, а чотири мали неясний ризик упередження. Найбільші побоювання виникли в області аналізу. Точність номограм для загального виживання оцінювалася лише в одному дослідженні та виявилася обмеженою (0,77, 95% ДІ: 0,75-0,79). Точність номограм для безрецидивного виживання становила від 0,65 (95% ДІ: 0,55-0,75) до 0,92 (95% ДІ: 0,91-0,95). Індекс С для прогнозування метастазів у бічні лімфатичні вузли коливався від 0,72 до 0,92 (95% ДІ: 0,86-0,97). Для метастазів у

центральні лімфатичні вузли індекс С у зовнішньо підтверджених дослідженнях коливався від 0,706 (95% ДІ: 0,685-0,727) до 0,923 (95% ДІ: 0,893-0,946). Автори підкреслюють надзвичайно високу гетерогенність серед номограм і критичну відсутність зовнішніх валідаційних досліджень, які обмежують застосовність номограм у клінічній практиці. На їх думку, потрібні подальші дослідження з використанням загальноприйнятих факторів ризику як основи для розробки номограм [106].

У дослідженні Xia E et al. продемонстрували, що поєднання алгоритму штучного інтелекту та клініко-патологічних даних може ефективно прогнозувати метастази папілярної карциноми щитовидної залози в лімфатичних вузлах до операції, але незважаючи на цей висновок, у дослідженні залишаються обмеження. По-перше, у пацієнтів із мультифокальними вузлами досліджувались найбільш підозрілі або найбільші утворення лише в тих випадках, коли дані про інші вузли були недоступні. По-друге, для отримання більш переконливих результатів необхідно збільшити кількість валідованого та тестового набору [173].

Перспективність роботи над даною темою полягає у тому, що передопераційне визначення усіх можливих предикторів регіонарного метастазування ПРЦЗ дасть можливість практикуючому хірургу обрати найбільш раціональну тактику лікування.

Використовуючи лише УЗ-ознаки ПРЦЗ та вік пацієнта, можна оцінити наскільки високою є вірогідність регіонарного метастазування, що має цінність для практикуючого хірурга у визначенні радикальності оперативного втручання.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено обґрунтування та вирішення актуального науково-практичного завдання – визначення предикторів метастазування папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ), ефективності доопераційного ультразвукового дослідження (УЗД) у виявленні метастазів ПРЩЗ, створення математичної моделі для прогнозування місцевого метастазування ПРЩЗ, та обґрунтування доцільності профілактичної лімфодисекції шії.

1. Чутливість методу УЗД для виявлення метастазів папілярного раку щитоподібної залози (МПРЩЗ) у лімфатичні вузли центрального колектора шії є низькою – 49%. Це зумовлено тим що 76,5% метастазів ПРЩЗ у лімфатичні вузли центрального колектора були розмірами до 0,6 см, вірогідність виявлення яких не перевищує 47%. Специфічність методу УЗД центральних лімфатичних вузлів шії (ЦЛВШ) досвідченим спеціалістом на доопераційному етапі висока – 96%. Якщо розмір метастатично ураженого лімфатичного вузла у ЦЛВШ - 1,2 см і більше, вірогідність його виявлення на УЗД становить 95%. Отримані результати свідчать про низьку чутливість, та високу специфічність УЗД у виявленні МПРЩЗ у центральний колектор л/в шії. Прогностична цінність позитивного та негативного результату УЗД складає – 92% та 64% відповідно.

2. За даними ROC-аналізу, розмір первинної пухлини ПРЩЗ більше 10 мм асоціюється з екстратиреоїдною інвазією, як одним з факторів підвищеного ризику метастазування (діагностична цінність 61,9%).

3. Такі фактори як інвазія у жирову клітковину ($p < 0,01$) (ДЕ 64,8%), розмір пухлини більше 1,3 см ($p < 0,001$) (ДЕ 66,7%), вік пацієнта до 47 років ($p < 0,001$) (ДЕ 60,0%), чоловіча стать ($p < 0,05$), можуть слугувати незалежними предикторами підвищеного ризику локорегіонарного метастазування (ЛРМ) папілярного раку щитоподібної залози. Контрлатеральне ураження щитоподібної залози ($p > 0,05$) та,

мультифокальність ураження ($p > 0,05$), не можна використовувати як надійні прогностичні фактори підвищеного ризику ЛРМ. Цікаво, що наявність тиреоїдиту асоціювалась зі зниженням частоти ЛРМ ($p < 0,05$).

4. Розроблено та валідовано математичну модель на основі ультразвукових предикторів (субкапсулярне розташування пухлини; розмір більше 1,0 см; нечіткість меж; наявність ділянок мікрокальцифікації) та віку пацієнта. Отримана модель дає змогу прогнозувати наявність локорегіонарних метастазів ПРЩЗ на доопераційному етапі з діагностичною ефективністю 75,8%

5. Враховуючи те, що серед 53% пацієнтів з відсутністю сонографічних ознак ЛРМ у передопераційному періоді у 25,8% при патогістологічному дослідженні ЛРМ виявляється, виконання центральної дисекції шиї у таких пацієнтів можна вважати доцільним та обґрунтованим з використанням запропонованої математичної моделі.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозу місцевого метастазування ПРЩЗ запропоновано використовувати такі УЗ-ознаки: наявність мікрокальцинатів вузла ЩЗ (1 – так, 0 – ні), субкапсулярне розташування пухлини (1 – так, 0 – ні), нерівність меж пухлини (1 – так, 0 – ні), розмір пухлини ПРЩЗ у міліметрах та вік хворого.

2. Математична модель прогнозу наявності метастазів папілярного раку щитоподібної залози може використовуватись з метою прийняття рішення щодо об'єму лімфодисекції шиї, особливо в умовах відсутності інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження у деяких медичних закладах України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Паламарчук ВО, Квітка ДМ, Мазур ОВ. Ризик-орієнтоване лікування папілярного раку щитоподібної залози. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019 Вер; 67(3): 7-13 DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2019-3-7>
2. Паламарчук ВО, Смоляр ВА, Товкай ОА, Куц ВВ. Аналіз значущості деяких прогностичних факторів метастазування медулярного раку щитоподібної залози. Міжнар. ендокринол. журн. 2022;18(1):4-11.
3. Agate L, Bianchi F, Brozzi F, Santini P, Molinaro E, Bottici V, et al. Less than 2% of the low- and intermediate-risk differentiated thyroid cancers show distant metastases at post-ablation whole-body scan. *Eur Thyroid J.* 2019 Apr;8(2):90-95. doi: 10.1159/000494290.
4. Ahn D, Heo SJ, Park JH, Kim JH, Sohn JH, Park JY, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncol.* 2011 Nov;50(8):1228-34. doi: 10.3109/0284186X.2011.602109.
5. Akslen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2000 Apr 15;88(8):1902-8.
6. Al Afif A, Williams BA, Rigby MH, Bullock MJ, Taylor SM, Trites J, et al. Multifocal papillary thyroid cancer increases the risk of central lymph node metastasis. *Thyroid.* 2015 Sep;25(9):1008-12. doi: 10.1089/thy.2015.0130.
7. Albano D, Bertagna F, Bonacina M, Durmo R, Cerudelli E, Gazzilli M, et al. Possible delayed diagnosis and treatment of metastatic differentiated thyroid cancer by adopting the 2015 ATA guidelines. *Eur J Endocrinol.* 2018 Sep;179(3):143-51. doi: 10.1530/EJE-18-0253.
8. Albores-Saavedra J, Wu J. The many faces and mimics of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2006 Spring;17(1):1-18. doi: 10.1385/ep:17:1:1.

9. Amit M, Boonsripitayanon M, Goepfert RP, Tam S, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. Extrathyroidal extension: does strap muscle invasion alone influence recurrence and survival in patients with differentiated thyroid cancer? *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(11):3380-8. doi: 10.1245/s10434-018-6563-x.
10. Asherloo H, Nabipoorashrafi SA, Kashanizadeh A, Moradi M, Rezaei Tavirani M, Baghai Wadji M. Evaluation of positive predictors of micrometastasis in central lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer; A cross-sectional study. *Iran J Pathol*. 2022 Fall;17(4):442-7. doi: 10.30699/IJP.2022.548679.2838.
11. Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, Wong KK. Preablation ¹³¹I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):1163-71. doi: 10.1210/jc.2012-3630.
12. Azar N, Lance C, Nakamoto D, Michael C, Wasman J. Ultrasonographic thyroid findings suspicious for malignancy. *Diagn Cytopathol*. 2013 Dec;41(12):1107-14. doi 10.1002/dc.23058.
13. Bai Y, Zhou G, Nakamura M, Ozaki T, Mori I, Taniguchi E, et al. Survival impact of psammoma body, stromal calcification, and bone formation in papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2009 Jul;22(7):887-94. doi: 10.1038/modpathol.2009.38.
14. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):e173-80. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71116-7.
15. Bohec H, Breuskin I, Hadoux J, Schlumberger M, Leboulleux S, Hartl DM. Occult contralateral lateral lymph node metastases in unilateral n1b papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2019 Mar;43(3):818-23. doi: 10.1007/s00268-018-4862-9.
16. Boonyaarunnate T, Olson MT, Bishop JA, Yang GC, Ali SZ. Cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and

cytomorphological features on fine-needle aspiration. *Acta Cytol.* 2013;57(2):127-33. doi: 10.1159/000345879.

17. Boufraquech M, Patel D, Xiong Y, Kebebew E. Diagnosis of thyroid cancer: state of art. *Expert Opin Med Diagn.* 2013 Jul;7(4):331-42. doi: 10.1517/17530059.2013.800481.

18. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):144-9. doi: 10.1089/thy.2015.0178.

19. Burgess JR, Skabo S, McArdle K, Tucker P. Temporal trends and clinical correlates for the ret/PTC1 mutation in papillary thyroid carcinoma. *ANZ J Surg.* 2003 Jan-Feb;73(1-2):31-5. doi: 10.1046/j.1445-2197.2003.02610.x.

20. Burningham AR, Krishnan J, Davidson BJ, Ringel MD, Burman KD. Papillary and follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: Initial presentation and response to therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Jun;132(6):840-4. doi: 10.1016/j.otohns.2005.02.002.

21. Can N, Tastekin E, Ozyilmaz F, Sezer YA, Guldiken S, Sut N, et al. Histopathological evidence of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2015 Sep;26(3):218-28. doi: 10.1007/s12022-015-9382-7.

22. Cantisani V, David E, Grazhdani H, Rubini A, Radzina M, Dietrich CF, et al. Prospective evaluation of semiquantitative strain ratio and quantitative 2D ultrasound shear wave elastography (SWE) in association with TIRADS classification for thyroid nodule characterization. *Ultraschall Med.* 2019 Aug;40(4):495-503. doi: 10.1055/a-0853-1821.

23. Carr AA, Yen TWF, Ortiz DI, Hunt BC, Fareau G, Massey BL, et al. Patients with oncocytic variant papillary thyroid carcinoma have a similar prognosis to matched classical papillary thyroid carcinoma controls. *Thyroid.* 2018 Nov;28(11):1462-7. doi: 10.1089/thy.2017.0603.

24. Castellana M, Piccardo A, Virili C, Scappaticcio L, Grani G, Durante C, et al. Can ultrasound systems for risk stratification of thyroid nodules identify follicular carcinoma? *Cancer Cytopathol.* 2020 Apr;128(4):250-9. doi: 10.1002/cncy.22235.
25. Chan AC, Lang BH, Wong KP. The pros and cons of routine central compartment neck dissection for clinically nodal negative (cN0) papillary thyroid cancer. *Gland Surg.* 2013 Nov;2(4):186-95. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.10.10.
26. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2003 Oct;22(10):1083-90. doi: 10.7863/jum.2003.22.10.1083.
27. Chang W, Tang L, Lu C, Wu M, Chen M. Shear wave elastography in the evaluation of level VI lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: combined with gray-scale ultrasound ex vivo. *BMC Cancer.* 2018 Oct 20;18(1):1001. doi: 10.1186/s12885-018-4897-1. PMID: 30342491; PMCID: PMC6195959.
28. Chen D, Huang L, Chen S, Huang Y, Hu D, Zeng W, et al. Innovative analysis of distant metastasis in differentiated thyroid cancer. *Oncol Lett.* 2020 Mar;19(3):1985-992. doi: 10.3892/ol.2020.11304.
29. Chen G, Zhu XQ, Zou X, Yao J, Liang JX, Huang HB, et al. Retrospective analysis of thyroid nodules by clinical and pathological characteristics, and ultrasonographically detected calcification correlated to thyroid carcinoma in South China. *Eur Surg Res.* 2009;42(3):137-42. doi: 10.1159/000196506.
30. Chen L, Chen L, Liu J, Wang B, Zhang H. Value of qualitative and quantitative contrast-enhanced ultrasound analysis in preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2020 Jan;39(1):73-81. doi: 10.1002/jum.15074.

31. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Sep;193(3):871-8. doi: 10.2214/AJR.09.2386.
32. Choi SY, Cho JK, Moon JH, Son YI. Metastatic lymph node ratio of central neck compartment has predictive values for locoregional recurrence in papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2016 Mar;9(1):75-9. doi: 10.21053/ceo.2016.9.1.75.
33. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med.* 2013 Jun;34(3):238-53. doi: 10.1055/s-0033-1335375.
34. Danilovic DLS, Castroneves LA, Suemoto CK, Elias LO, Soares IC, Camargo RY, et al. Is there a difference between minimal and gross extension into the strap muscles for the risk of recurrence in papillary thyroid carcinomas? *Thyroid.* 2020 Jul;30(7):1008-16. doi: 10.1089/thy.2019.0753.
35. Das R, Rahman T, Das AK, Das K, Das A, Kakati K, et al. Pattern of nodal metastasis in relation to size of the primary tumour in well-differentiated thyroid carcinoma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 Oct;74(Suppl 2):2435-9. doi: 10.1007/s12070-020-02167-3.
36. Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2014 Oct;21(5):T273-83. doi: 10.1530/ERC-14-0053.
37. Du L, Wang Y, Sun X, Li H, Geng X, Ge M, et al. Thyroid cancer: trends in incidence, mortality and clinical-pathological patterns in Zhejiang Province, Southeast China. *BMC Cancer.* 2018 Mar 15;18(1):291. doi: 10.1186/s12885-018-4081-7.
38. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA.* 2015 Mar 3;313(9):926-35. doi: 10.1001/jama.2015.0956.

39. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules: A Review. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):914-24. doi: 10.1001/jama.2018.0898.
40. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
41. Feng JW, Pan H, Wang L, Ye J, Jiang Y, Qu Z. Total tumor diameter: the neglected value in papillary thyroid microcarcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2020 May;43(5):601-13. doi: 10.1007/s40618-019-01147-x.
42. Feng JW, Qu Z, Qin AC, Pan H, Ye J, Jiang Y. Significance of multifocality in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Oct;46(10 Pt A):1820-8. doi: 10.1016/j.ejso.2020.06.015.
43. Feng JW, Yang XH, Wu BQ, Sun DL, et al. Predictive factors for central lymph node and lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(11):1482-1491. doi: 10.1007/s12094-019-02076-0. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30879178.
44. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-83. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
45. Fresilli D, David E, Pacini P, Del Gaudio G, Dolcetti V, Lucarelli GT, et al. Thyroid nodule characterization: how to assess the malignancy risk. Update of the literature. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jul 30;11(8):1374. doi: 10.3390/diagnostics11081374.
46. Fritze D, Doherty GM. Surgical management of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Apr;43(2):285-300, viii. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.005.

47. Ganly I, Ibrahimasic T, Rivera M, Nixon I, Palmer F, Patel SG, et al. Prognostic implications of papillary thyroid carcinoma with tall-cell features. *Thyroid*. 2014 Apr;24(4):662-70. doi: 10.1089/thy.2013.0503.
48. Gao XS, Qi X, Wang D. In Reply to Zilli et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Mar 15;109(4):1128. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.030. PMID: 33610297.
49. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid NoduleS--2016 Update. *Endocr Pract*. 2016 May;22(5):622-39. doi: 10.4158/EP161208.GL.
50. Glikson E, Alon E, Bedrin L, Talmi YP. Prognostic Factors in Differentiated Thyroid Cancer Revisited. *Isr Med Assoc J*. 2017 Feb;19(2):114-118. PMID: 28457063.
51. Grani G, Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Follicular thyroid cancer and Hürthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jun;6(6):500-14. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30325-X.
52. Guang Y, He W, Zhang W, Zhang H, Zhang Y, Wan F. Clinical study of ultrasonographic risk factors for central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 30;12:791970. doi: 10.3389/fendo.2021.791970.
53. Guo JN, Song LH, Yu PY, Yu SY, Deng SH, Mao XH, et al. Ultrasound elastic parameters predict central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *J Surg Res*. 2020 Sep;253:69-78. doi: 10.1016/j.jss.2020.03.042.
54. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound

examination. *Eur J Clin Invest.* 2009 Aug;39(8):699-706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x.

55. Hargitai L, Strobl S, Koperek O, Urach S, Raber W, Staudenherz A, Scheuba C, Riss P. Positive central lymph-nodes are underdiagnosed in patients with Bethesda V cytology in an endemic goiter region. *Gland Surg.* 2020 Apr;9(2):252-260. doi: 10.21037/g.s.2020.02.07. PMID: 32420249; PMCID: PMC7225453.

56. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 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. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.

57. Hay ID, Johnson TR, Thompson GB, Sebo TJ, Reinalda MS. Minimal extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma does not result in increased rates of either cause-specific mortality or postoperative tumor recurrence. *Surgery.* 2016 Jan;159(1):11-9. doi: 10.1016/j.surg.2015.05.046.

58. Hei H, Song Y, Qin J. Individual prediction of lateral neck metastasis risk in patients with unifocal papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Jun;45(6):1039-1045. doi: 10.1016/j.ejso.2019.02.016. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30824213.

59. Ho AS, Luu M, Barrios L, Chen I, Melany M, Ali N, et al. Incidence and mortality risk spectrum across aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *JAMA Oncol.* 2020 May 1;6(5):706-13. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6851.

60. Hoang JK, Nguyen XV, Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer: answers to five key questions. *Acad Radiol*. 2015 Aug;22(8):1024-9. doi: 10.1016/j.acra.2015.01.019.
61. Huang C, Cong S, Liang T, Feng Z, Gan K, Zhou R, et al. Development and validation of an ultrasound-based nomogram for preoperative prediction of cervical central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg*. 2020 Aug;9(4):956-67. doi: 10.21037/gs-20-75.
62. Huang C, Yan W, Zhang S, Wu Y, Guo H, Liang K, et al. Real-time elastography: a web-based nomogram improves the preoperative prediction of central lymph node metastasis in cN0 PTC. *Front Oncol*. 2022 Jan 13;11:755273. doi: 10.3389/fonc.2021.755273.
63. Huang J, Song M, Shi H, Huang Z, Wang S, Yin Y, et al. Predictive factor of large-volume central lymph node metastasis in clinical N0 papillary thyroid carcinoma patients underwent total thyroidectomy. *Front Oncol*. 2021 May 19;11:574774. doi: 10.3389/fonc.2021.574774.
64. Huang K, Bai Z, Bian D, Yang P, Li X, Liu Y. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasonography in papillary thyroid microcarcinoma stratified by size. *Ultrasound Med Biol*. 2020 Feb;46(2):269-74. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.10.001.
65. Huang Y, Qu S, Zhu G, Wang F, Liu R, Shen X, et al. BRAF V600E mutation-assisted risk stratification of solitary intrathyroidal papillary thyroid cancer for precision treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Apr 1;110(4):362-70. doi: 10.1093/jnci/djx227.
66. Huang Y, Yin Y, Zhou W. Risk factors for central and lateral lymph node metastases in patients with papillary thyroid micro-carcinoma: retrospective analysis on 484 cases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 5;12:640565. doi: 10.3389/fendo.2021.640565.
67. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis.

Head Neck. 1996 Mar-Apr;18(2):127-32. doi: 10.1002/(SICI)1097-0347(199603/04)18:2<127.

68. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2010 Dec;148(6):1100-6. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.019.

69. Ito Y, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, et al. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2013;60(1):113-7. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0311.

70. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014 Jan;24(1):27-34. doi: 10.1089/thy.2013.0367.

71. Jiang LH, Yin KX, Wen QL, Chen C, Ge MH, Tan Z. Predictive risk-scoring model for central lymph node metastasis and predictors of recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Sci Rep*. 2020 Jan 20;10(1):710. doi:10.1038/s41598-019-55991-1.

72. Jiang M, Li C, Tang S, Lv W, Yi A, Wang B, et al. Nomogram based on shear-wave elastography radiomics can improve preoperative cervical lymph node staging for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2020 Jun;30(6):885-97. doi: 10.1089/thy.2019.0780.

73. Jianming L, Jibin L, Linxue Q. Suspicious ultrasound characteristics correlate with multiple factors that predict central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: Significant role of HBME-1. *Eur J Radiol*. 2020 Feb;123:108801. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108801.

74. Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2002 Jul;24(7):651-5. doi: 10.1002/hed.10115.

75. Kim BW, Yousman W, Wong WX, Cheng C, McAninch EA. Less is More: Comparing the 2015 and 2009 American Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Cancer. *Thyroid*. 2016 Jun;26(6):759-64. doi: 10.1089/thy.2016.0068.

76. Kim HJ, Lee JI, Kim NK, Min YK, Kim SW, Chung JH. Prognostic implications of radioiodine avidity and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma with distant metastasis. *World J Surg*. 2013 Dec;37(12):2845-52. doi: 10.1007/s00268-013-2213-4.

77. Kim KE, Kim EK, Yoon JH, Han KH, Moon HJ, Kwak JY. Preoperative prediction of central lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma using clinicopathologic and sonographic features. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):385-91. doi: 10.1007/s00268-012-1826-3.

78. Kim SK, Chai YJ, Park I, Woo JW, Lee JH, Lee KE, et al. Nomogram for predicting central node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2017 Mar;115(3):266-72. doi: 10.1002/jso.24512.

79. Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Kim SJ, Jeon YK, Kim MR et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: the influence of lymph node metastasis. *Head Neck*. 2011 Sep;33(9):1272-7. doi: 10.1002/hed.21594.

80. Kim Y, Kim YS, Bae JS, Kim JS, Kim K. Is gross extrathyroidal extension to strap muscles (T3b) only a risk factor for recurrence in papillary thyroid carcinoma? A Propensity Score Matching Study. *Cancers (Basel)*. 2022 May 11;14(10):2370. doi: 10.3390/cancers14102370.

81. Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Bouville A, Brill AB, Doody MM, Melo DR, et al. Association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism. *JAMA Intern Med*. 2019 Aug 1;179(8):1034-42. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0981.

82. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological

analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):4043-9. doi: 10.1210/jcem.84.11.6115.

83. Kobayashi K, Fujimoto T, Ota H, Hirokawa M, Yabuta T, Masuoka H, et al. Calcifications in thyroid tumors on ultrasonography: calcification types and relationship with histopathological type. *Ultrasound Int Open.* 2018 Apr;4(2):E45-51. doi: 10.1055/a-0591-6070.

84. Kwak JY, Kim EK, Youk JH, Kim MJ, Son EJ, Choi SH, et al. Extrathyroid extension of well-differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US. *Thyroid.* 2008 Jun;18(6):609-14. doi: 10.1089/thy.2007.0345.

85. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer.* 2015 May 1;136(9):2187-95. doi: 10.1002/ijc.29251.

86. Lai X, Zhang B, Jiang Y, Li J, Zhao R, Yang X, et al. Sonographic and clinical features of papillary thyroid microcarcinoma less than or equal to five millimeters: A retrospective study. *PLoS One.* 2016 Feb 16;11(2):e0148567. doi: 10.1371/journal.pone.0148567.

87. Lam AK, Saremi N. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a distinctive type of thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2017 Apr;24(4):R109-21. doi: 10.1530/ERC-17-0014.

88. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 May;100(5):1748-61. doi: 10.1210/jc.2014-3882.

89. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam AK, Wan KY. Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term outcome. *World J Surg.* 2006 May;30(5):752-8. doi: 10.1007/s00268-005-0356-7.

90. Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY. Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin

levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):60-7. doi: 10.1245/s10434-011-1833-x.

91. Lee MJ, Kim EK, Kwak JY, Kim MJ. Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation. *Thyroid*. 2009 Apr;19(4):341-6. doi: 10.1089/thy.2008.0250.

92. Leite AKN, Cavalheiro BG, Kulcsar MA, Hoff AO, Brandão LG, Cernea CR, et al. Deaths related to differentiated thyroid cancer: a rare but real event. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 May-Jun;61(3):222-7. doi 10.1590/2359-3997000000261.

93. Li F, Pan D, He Y, Wu Y, et al. Using ultrasound features and radiomics analysis to predict lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. *BMC Surg*. 2020;20(1):315. doi: 10.1186/s12893-020-00974-7. PMID: 33276765; PMCID: PMC7716434.

94. Li M, Zhu XY, Lv J, Lu K, Shen MP, Xu ZL, et al. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma (CN0): a study of 273 resections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Oct;21(17):3801-7.

95. Li X, Zhou W, Zhan W. Clinical and ultrasonographic features of medullary thyroid microcarcinomas compared with papillary thyroid microcarcinomas: a retrospective analysis. *BMC Med Imaging*. 2020 May 14;20(1):49. doi: 10.1186/s12880-020-00444-9.

96. Liang K, He L, Dong W, Zhang H. Risk factors of central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma: a study of 529 patients. *Med Sci Monit*. 2014 May 16;20:807-11. doi: 10.12659/MSM.890182.

97. Liénart F. Thyroid nodule: benign or malignant?. *Rev Med Brux*. 2012 Sep;33(4):254-62.

98. Lin JD, Hsueh C, Huang BY. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. *Chang Gung Med J*. 2011 Jan-Feb;34(1):23-34.

99. Liu C, Liu Z, Chen T, Zeng W, Guo Y, Huang T. TERT promoter mutation and its association with clinicopathological features and prognosis of papillary thyroid cancer: A Meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Nov 11;6:36990. doi: 10.1038/srep36990.
100. Liu LS, Liang J, Li JH, Liu X, Jiang L, Long JX, Jiang YM, Wei ZX. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Mar;274(3):1327-1338. doi: 10.1007/s00405-016-4302-0.
101. Liu LS, Sowa A, Antaya RJ. Educating caregivers about the natural history of infantile hemangiomas. *Acta Paediatr*. 2015 Jan;104(1):9-11. doi: 10.1111/apa.12794. Epub 2014 Oct 2. PMID: 25273692.
102. Liu T, Zhou S, Yu J, Guo Y, et al. Prediction of Lymph Node Metastasis in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma: A Radiomics Method Based on Preoperative Ultrasound Images. *Technol Cancer Res Treat*. 2019;18:1-13. doi: 10.1177/1533033819831713. PMID: 30890092; PMCID: PMC6429647.
103. Liu W, Wang S, Xia X, Guo M. A Proposed heterogeneous ensemble algorithm model for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Int J Gen Med*. 2022 May 6;15:4717-32. doi: 10.2147/IJGM.S365725.
104. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol*. 2011 Mar;5(1):51-6. doi: 10.1007/s12105-010-0236-9.
105. Londero SC, Kroghdahl A, Bastholt L, Overgaard J, Pedersen HB, Hahn CH, et al. Papillary thyroid carcinoma in Denmark, 1996-2008: outcome and evaluation of established prognostic scoring systems in a prospective national cohort. *Thyroid*. 2015 Jan;25(1):78-84. doi: 10.1089/thy.2014.0294.
106. Luisa Garo M, Deandreis D, Campennì A, Vrachimis A, Petranovic Ovcaricek P, Giovanella L. Accuracy of papillary thyroid cancer prognostic nomograms: a systematic review. *Endocr Connect*. 2023 Mar 10;12(4):e220457. doi: 10.1530/EC-22-0457.

107. Lukovic J, Petrovic I, Liu Z, Armstrong SM, Brierley JD, Tsang R, et al. Oncocytic papillary thyroid carcinoma and oncocytic poorly differentiated thyroid carcinoma: clinical features, uptake, and response to radioactive iodine therapy, and outcome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 16;12:795184. doi: 10.3389/fendo.2021.795184.

108. Luo X, Wang J, Xu M, Zou X, Lin Q, Zheng W et al. Risk model and risk stratification to preoperatively predict central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg*. 2020 Apr;9(2):300-10. doi: 10.21037/gs.2020.03.02.

109. Luo Y, Zhao Y, Chen K, Shen J, Shi J, Lu S, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2019 Feb;42(2):227-36. doi: 10.1007/s40618-018-0908-y.

110. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczyński M, Bible KC, Duntas LH, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: proceedings of an interactive international symposium. *Thyroid*. 2019 Jan;29(1):7-26. doi: 10.1089/thy.2017.0129.

111. Moon HJ, Kim EK, Chung WY, Yoon JH, Kwak JY. Minimal extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma: is it a real prognostic factor? *Ann Surg Oncol*. 2011 Jul;18(7):1916-23. doi: 10.1245/s10434-011-1556-z.

112. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008 Jun;247(3):762-70. doi: 10.1148/radiol.2473070944.

113. Muthuvel R, Maheswaran SK, Selvaraj TKV. Is Performance of Routine Central Compartment Neck Dissection in cN0 Papillary Thyroid Cancers Really Useful? 10-Year Prospective Observational Study. *Indian J Surg Oncol*. 2022 Mar;13(1):152-156. doi: 10.1007/s13193-021-01408-3.

114. Nath MC, Erickson LA. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma: hobnail, tall cell, columnar, and solid. *Adv Anat Pathol*. 2018 May;25(3):172-9. doi: 10.1097/PAP.000000000000184.

115. Nikiforov YE. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol*. 2002 Spring;13(1):3-16. doi: 10.1385/ep:13:1:03.

116. Onkendi EO, McKenzie TJ, Richards ML, Farley DR, Thompson GB, Kasperbauer JL, et al. Reoperative experience with papillary thyroid cancer. *World J Surg*. 2014 Mar;38(3):645-52. doi: 10.1007/s00268-013-2379-9.

117. Pak K, Kim YH, Suh S, Goh TS, Jeong DC, Kim SJ, et al. Development of a risk scoring system for patients with papillary thyroid cancer. *J Cell Mol Med*. 2019 Apr;23(4):3010-5. doi: 10.1111/jcmm.14208.

118. Papaioannou C, Lamnisos D, Kyriacou K, Lyssiotis T, Constantinides V, Frangos S, Economides A, Economides PA. Lymph Node Metastasis and Extrathyroidal Extension in Papillary Thyroid Microcarcinoma in Cyprus: Suspicious Subcentimeter Nodules Should Undergo FNA When Multifocality is Suspected. *J Thyroid Res*. 2020 Mar 24;2020:3567658. doi: 10.1155/2020/3567658. PMID: 32351678; PMCID: PMC7128046

119. Park AY, Kim JA, Son EJ, Youk JH. Shear-wave elastography for papillary thyroid carcinoma can improve prediction of cervical lymph node metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec;23(Suppl 5):722-9. doi: 10.1245/s10434-016-5572-x.

120. Park JS, Chang JW, Liu L, Jung SN, Koo BS. Clinical implications of microscopic extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2017 Sep;72:183-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.02.008.

121. Patel NU, McKinney K, Kreidler SM, Bieker TM, Russ P, Roberts K, et al. Ultrasound-based clinical prediction rule model for detecting papillary thyroid cancer in cervical lymph nodes: A pilot study. *J Clin Ultrasound*. 2016 Mar-Apr;44(3):143-51. doi: 10.1002/jcu.22309.

122. Pelizzo MR, Mte Boschini I, Toniato A, Pagetta C, Casal Ide E, Mian C, et al. Diagnosis, treatment, prognostic factors and long-term outcome in papillary thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol.* 2008 Dec;33(4):359-79.
123. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Jul;81 Suppl 1:1-122. doi: 10.1111/cen.12515.
124. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma--an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 Apr;94(1):64-73. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.12.001.
125. Pradhan D, Sharma A, Mohanty SK. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2015 Oct;211(10):712-6. doi: 10.1016/j.prp.2015.04.011.
126. Pyo JS, Kang G, Kim DH, Park C, Kim JH, Sohn JH. The prognostic relevance of psammoma bodies and ultrasonographic intratumoral calcifications in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2013 Oct;37(10):2330-5. doi: 10.1007/s00268-013-2107-5.
127. Qu H, Liu Y, Bi DS. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2015 Dec;29(12):3608-17. doi: 10.1007/s00464-015-4117-x. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25743996.
128. Qu H, Sun GR, Liu Y, He QS. Clinical risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Jul;83(1):124-32. doi: 10.1111/cen.12583.
129. Qu N, Zhang L, Wu WL, Ji QH, Lu ZW, Zhu YX, et al. Bilaterality weighs more than unilateral multifocality in predicting prognosis in papillary thyroid cancer. *Tumour Biol.* 2016 Jul;37(7):8783-9. doi: 10.1007/s13277-015-4533-5.

130. Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio G, Romani R, et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2010 Apr;162(4):763-70. doi: 10.1530/EJE-09-0895.

131. Rivera M, Ricarte-Filho J, Tuttle RM, Ganly I, Shaha A, Knauf J, Fagin J, Ghossein R. Molecular, morphologic, and outcome analysis of thyroid carcinomas according to degree of extrathyroid extension. *Thyroid.* 2010 Oct;20(10):1085-93. doi: 10.1089/thy.2010.0174. PMID: 20860430; PMCID: PMC4984786.

132. Roman S, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013 Jan;25(1):33-8. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835b7c6b.

133. Rosenbaum MA, McHenry CR. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Nov;135(11):1092-7. doi: 10.1001/archoto.2009.158.

134. Rubio GA, Catanuto P, Glassberg MK, Lew JI, Elliot SJ. Estrogen receptor subtype expression and regulation is altered in papillary thyroid cancer after menopause. *Surgery.* 2018 Jan;163(1):143-149. doi: 10.1016/j.surg.2017.04.031.

135. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017 Sep;6(5):225-37. doi: 10.1159/000478927.

136. Sabet A, Binse I, Dogan S, Koch A, Rosenbaum-Krumme SJ, Biersack HJ, et al. Distinguishing synchronous from metachronous manifestation of distant metastases: a prognostic feature in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Feb;44(2):190-5. doi: 10.1007/s00259-016-3485-3.

137. Săftoiu A, Gilja OH, Sidhu PS, Dietrich CF, Cantisani V, Amy D, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of elastography in non-hepatic applications: Update 2018. *Ultraschall Med.* 2019 Aug;40(4):425-53. doi: 10.1055/a-0838-9937.

138. Salter KD, Andersen PE, Cohen JI, Schuff KG, Lester L, Shindo ML, et al. Central nodal metastases in papillary thyroid carcinoma based on tumor histologic type and focality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Jul;136(7):692-6. doi: 10.1001/archoto.2010.112.

139. Sapuppo G, Palermo F, Russo M, Tavarelli M, Masucci R, Squatrito S, et al. Latero-cervical lymph node metastases (N1b) represent an additional risk factor for papillary thyroid cancer outcome. *J Endocrinol Invest.* 2017 Dec;40(12):1355-63. doi: 10.1007/s40618-017-0714-y.

140. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Jun;37(2):457-80. doi: 10.1016/j.ecl.2008.02.007.

141. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet.* 2003 Feb 8;361(9356):501-11. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12488-9.

142. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer Variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jan;101(1):264-74. doi: 10.1210/jc.2015-2917.

143. Shirley LA, Jones NB, Phay JE. The Role of Central Neck Lymph Node Dissection in the Management of Papillary Thyroid Cancer. *Front Oncol.* 2017 Jun 19;7:122. doi: 10.3389/fonc.2017.00122. PMID: 28674675; PMCID: PMC5474838.

144. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of

Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med.* 2018 Apr;39(2):154-80. doi: 10.1055/s-0044-101254.

145. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590.

146. Sisdelli L, Cordioli MIV, Vaisman F, Monte O, Longui CA, Cury AN, et al. A multifocal pediatric papillary thyroid carcinoma (PTC) harboring the AGK-BRAF and RET/PTC3 fusion in a mutually exclusive pattern reveals distinct levels of genomic instability and nuclear organization. *Biology (Basel).* 2021 Feb 5;10(2):125. doi: 10.3390/biology10020125.

147. Smith VA, Sessions RB, Lentsch EJ. Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: does the compartment involved affect survival? Experience from the SEER database. *J Surg Oncol.* 2012 Sep 15;106(4):357-62. doi: 10.1002/jso.23090.

148. So YK, Seo MY, Son YI. Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications. *Surgery.* 2012 Feb;151(2):192-8. doi: 10.1016/j.surg.2011.02.004.

149. Song K, Jin Y, Kim M, Moon S, Heo DB, Won HR, et al. Patterns of occult metastasis to level va and vb in clinically lateral node-positive papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2022 Apr;29(4):2550-6. doi: 10.1245/s10434-021-11085-9.

150. Stokowy T, Gawel D, Wojtas B. Differences in miRNA and mRNA profile of papillary thyroid cancer variants. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1427042. doi: 10.1155/2016/1427042.

151. Sturgeon C, Yang A, Elaraj D. Surgical management of lymph node compartments in papillary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 Jan;25(1):17-40. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.013.

152. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N. Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: survival predictors and the importance of local control. *Surgery*. 2008 Jan;143(1):35-42. doi: 10.1016/j.surg.2007.06.011.

153. Sun W, Lan X, Zhang H, Dong W, Wang Z, He L, et al. Risk factors for central lymph node metastasis in CN0 papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Oct 2;10(10):e0139021. doi: 10.1371/journal.pone.0139021.

154. Tan HL, Huang BQ, Li GY, Wei B, Chen P, Hu HY, et al. A prediction model for contralateral central neck lymph node metastases in unilateral papillary thyroid cancer. *Int J Endocrinol*. 2021 Jun 30;2021:6621067. doi: 10.1155/2021/6621067.

155. Tang KT, Lee CH. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: pathogenic role and clinical implications. *J Chin Med Assoc*. 2010 Mar;73(3):113-28. doi: 10.1016/S1726-4901(10)70025-3.

156. Tian X, Song Q, Xie F, Ren L, Zhang Y, Tang J, et al. Papillary thyroid carcinoma: an ultrasound-based nomogram improves the prediction of lymph node metastases in the central compartment. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):5881-93. doi: 10.1007/s00330-020-06906-6.

157. Tran B, Roshan D, Abraham E, Wang L, Garibotto N, Wykes J, et al. The prognostic impact of tumor size in papillary thyroid carcinoma is modified by age. *Thyroid*. 2018 Aug;28(8):991-6. doi: 10.1089/thy.2017.0607.

158. Treglia G, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, Iakovou I, Mihailovic J, Krause BJ, Langsteger W, Verburg FA, Luster M; EANM and the EANM Thyroid Committee. The 2015 Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the "evidence-based" refusal to endorse them by EANM due to the "not evidence-based" marginalization of the role of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jul;43(8):1486-90. doi: 10.1007/s00259-016-3404-7.

159. Trimboli P, Castellana M, Piccardo A, Romanelli F, Grani G, Giovanella L, et al. The ultrasound risk stratification systems for thyroid nodule have been evaluated against papillary carcinoma. A meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Jun;22(2):453-60. doi: 10.1007/s11154-020-09592-3.
160. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Feb;82(2):280-5. doi: 10.1111/cen.12563.
161. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American joint committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eighth edition): What changed and why? *Thyroid*. 2017 Jun;27(6):751-756. doi: 10.1089/thy.2017.0102.
162. Van Velsen EFS, Stegenga MT, Van Kemenade FJ, Kam BLR, Van Ginhoven TM, Visser WE, et al. Evaluation of the 2015 ATA Guidelines in patients with distant metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):e457–65. doi: 10.1210/clinem/dgz137.
163. Verburg FA, Luster M, Giovanella L. Adjuvant post-operative I-131 therapy in differentiated thyroid carcinoma: are the 2015 ATA guidelines an exact science or a dark art? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Feb;44(2):183-4. doi: 10.1007/s00259-016-3526-y.
164. Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? *Curr Opin Oncol*. 2015 Jan;27(1):1-7. doi: 10.1097/CCO.000000000000148.
165. Vuong HG, Duong UNP, Pham TQ, Tran HM, Oishi N, Mochizuki K, et al. Clinicopathological risk factors for distant metastasis in differentiated thyroid carcinoma: A meta-analysis. *World J Surg*. 2018 Apr;42(4):1005-17. doi: 10.1007/s00268-017-4206-1.
166. Wang W, Su X, He K, Wang Y, Wang H, Wang H, et al. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal papillary thyroid cancer: An updated study with more than 2000

consecutive patients. *Cancer*. 2016 Jan 15;122(2):198-206. doi: 10.1002/cncr.29689.

167. Wang WH, Xu SY, Zhan WW. Clinicopathologic factors and thyroid nodule sonographic features for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective study of 1204 patients. *J Ultrasound Med*. 2016 Nov;35(11):2475-81. doi: 10.7863/ultra.15.10012.

168. Wang XQ, Wei W, Wei X, Xu Y, Wang HL, Xing XJ, et al. Study on the relationship between ultrasonographic features of papillary thyroid carcinoma and central cervical lymph node metastasis. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2018 Mar 23;40(3):196-200. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.03.007.

169. Wang Y, Nie F, Wang G, Liu T, Dong T, Sun Y. Value of combining clinical factors, conventional ultrasound, and contrast-enhanced ultrasound features in preoperative prediction of central lymph node metastases of different sized papillary thyroid carcinomas. *Cancer Manag Res*. 2021 Apr 19;13:3403-15. doi: 10.2147/CMAR.S299157.

170. Wang Y, Wang M, Wu HX, Xu RH. Transition to the era of cancer immunotherapy. *Cancer Commun*. 2021;41:803-829. <https://doi.org/10.1002/cac2.12178>

171. Wang Z, Chang Q, Zhang H, Du G, Li S, Liu Y, et al. A clinical predictive model of central lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 16;13:856278. doi: 10.3389/fendo.2022.856278.

172. Wei Q, Wu D, Luo H, Wang X, Zhang R, Liu Y. Features of lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in ultrasonography and CT and the significance of their combination in the diagnosis and prognosis of lymph node metastasis. *J BUON*. 2018 Jul-Aug;23(4):1041-8.

173. Xia E, Chi Y, Jin L, Shen Y, Hirachan S, Bhandari A, Wang O. Preoperative prediction of lymph node metastasis in patients with papillary thyroid

carcinoma by an artificial intelligence algorithm. *Am J Transl Res.* 2021 Jul 15;13(7):7695-7704. PMID: 34377246; PMCID: PMC8340231.

174. Xiao GZ, Gao L. Central lymph node metastasis: is it a reliable indicator of lateral node involvement in papillary thyroid carcinoma? *World J Surg.* 2010 Feb;34(2):237-41. doi: 10.1007/s00268-009-0347-1.

175. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 1;33(1):42-50. doi: 10.1200/JCO.2014.56.8253.

176. Xu J, Zhang Y, Liu J, Qiu S, Wang M. A population-based study of the three major variants of papillary thyroid carcinoma. *J Int Med Res.* 2021 Feb;49(2):300060520984618. doi: 10.1177/0300060520984618.

177. Xue T, Liu C, Liu JJ, Hao YH, Shi YP, Zhang XX, et al. Analysis of the relevance of the ultrasonographic features of papillary thyroid carcinoma and cervical lymph node metastasis on conventional and contrast-enhanced ultrasonography. *Front Oncol.* 2021 Dec 23;11:794399. doi: 10.3389/fonc.2021.794399.

178. Yang L, Shen W, Sakamoto N. Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 1;31(4):468-74. doi: 10.1200/JCO.2012.42.4457.

179. Yang Z, Heng Y, Lin J, Lu C, Yu D, Tao L, Cai W. Nomogram for Predicting Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer: A Retrospective Cohort Study of Two Clinical Centers. *Cancer Res Treat.* 2020 Oct;52(4):1010-1018. doi: 10.4143/crt.2020.254. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32599980; PMCID: PMC7577812.

180. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, Orloff LA, Randolph GW, Steward DL; American Thyroid Association Surgical

Affairs Committee Writing Task Force. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2015 Jan;25(1):3-14. doi: 10.1089/thy.2014.0096.

181. Yin DT, Yu K, Lu RQ, Li X, Xu J, Lei M. Prognostic impact of minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(52):e5794. doi: 10.1097/MD.00000000000005794.

182. Yu CY, Saeed O, Goldberg AS, Farooq S, Fazelzad R, Goldstein DP, et al. A systematic review and meta-analysis of subsequent malignant neoplasm risk after radioactive iodine treatment of thyroid cancer. *Thyroid*. 2018 Dec;28(12):1662-73. doi: 10.1089/thy.2018.0244.

183. Yu Y, Yu Z, Li M, Wang Y, Yan C, Fan J, et al. Model development to predict central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma by machine learning. *Ann Transl Med*. 2022 Aug;10(16):892. doi: 10.21037/atm-22-3594.

184. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008 Dec;144(6):1070-7. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.034.

185. Zhan S, Luo D, Ge W, Zhang B, Wang T. Clinicopathological predictors of occult lateral neck lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Head Neck*. 2019 Jul;41(7):2441-9. doi: 10.1002/hed.25762.

186. Zhang L, Wu F, Hou S, Zhang Z, Chou YH, Watanabe K, Taniguchi T, Forrest SR, Deng H. Van der Waals heterostructure polaritons with moiré-induced nonlinearity. *Nature*. 2021 Mar;591(7848):61-65. doi: 10.1038/s41586-021-03228-5.

187. Zhang Q, Wang Z, Meng X, Duh QY, Chen G. Predictors for central lymph node metastases in CN0 papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): A retrospective analysis of 1304 cases. *Asian J Surg*. 2019 Apr;42(4):571-576. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.08.013. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30348606.

188. Zhang Y, Wilson R, Heiss J. *et al.* DNA methylation signatures in peripheral blood strongly predict all-cause mortality. *Nat Commun.* 2017;8: 14617 <https://doi.org/10.1038/ncomms14617>
189. Zhang Y, Zhang X, Li J, Cai Q, Qiao Z, Luo YK. Contrast-enhanced ultrasound: a valuable modality for extracapsular extension assessment in papillary thyroid cancer. *Eur Radiol.* 2021 Jul;31(7):4568-75. doi: 10.1007/s00330-020-07516-y.
190. Zhao H, Huang T, Li H. Risk factors for skip metastasis and lateral lymph node metastasis of papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2019 Jul;166(1):55-60. doi: 10.1016/j.surg.2019.01.025.
191. Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol.* 2019 Mar;112:14-21. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.01.006. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30777203.
192. Zheng X, Peng C, Gao M, Zhi J, Hou X, Zhao J, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients. *Cancer Biol Med.* 2019 Feb;16(1):121-30. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0125.
193. Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer.* 2003 Mar 1;97(5):1181-5. doi: 10.1002/cncr.11175.

ДОДАТКИ

Додаток А

Наукові праці здобувача

Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:

Публікації в наукометричних базах Scopus, WOS:

1. Ліщинський ПО, Товкай ОО, Земсков СВ, Паламарчук ВО, Дронов ОІ. Визначення ультразвукових ознак папілярного раку щитоподібної залози як предикторів місцевого метастазування. Проблеми ендокринної патології. 2022;4:36-44. doi: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.4.05>

Публікації у фахових виданнях України:

2. Ліщинський ПО, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Товкай ОА. Клініко-морфологічні чинники, що підвищують ризик локорегіонарного метастазування папілярного раку щитоподібної залози. Clinical Endocrinology and Endocrine Surge. 2021;3:7-13. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-7>
3. Товкай ОА, Паламарчук ВО, Ліщинський ПО, Куц ВВ, Стоцька ЛВ, Чирков ЮЕ, Земсков СВ. Можливості ультразвукового дослідження у виявленні метастазів папілярного раку щитоподібної залози в центральні лімфатичні вузли шиї. Clinical Endocrinology and Endocrine Surge. 2020;3:7-15. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-3-7>
4. Ліщинський ПО, Паламарчук ВО, Мазур ОВ, Куц ВВ, Земсков СВ, Товкай ОА, Дронов ОІ. Клінічні предиктори мінімальної екстраорганної інвазії папілярного раку щитоподібної залози у жирову клітковину. УНММЖ. 2022;131(2):14-22. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.14-22](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.14-22)

5. Ліщинський ПО, Товкай ОА. Ультразвукові та демографічний предиктори місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози на доопераційному етапі. Прогностична модель. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;20(7): 492-497 <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1325>

Апробація матеріалів дослідження

6. Ліщинський ПО, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Товкай ОА. Клініко-морфологічні чинники які підвищують ризик метастазування папілярного раку щитоподібної залози у лімфатичні вузли ший. Сучасні підходи до діагностики та лікування пухлин голови та ший: матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України, м. Київ, 30 вересня – 2 жовтня 2021 р.

7. Ліщинський ПО, Товкай ОА, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Куц ВВ. Ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози як предикторів місцевого метастазування. Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 29-30 вересня 2022 р.

8. Ліщинський ПО, Паламарчук ВО, Стоцька ЛВ, Чирков ЮЕ, Товкай ОА. Можливості ультразвукового дослідження щодо виявлення метастазів папілярного раку щитоподібної залози в центральні лімфатичні вузли ший. Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 30 вересня -1 жовтня 2021 р.

9. Ліщинський ПО, Товкай ОА, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Куц ВВ. Доопераційні предиктори місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози. Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід : наук.-практ. конф. з міжнар. участю 25-26 травня 2023 року.

10. Ліщинський ПО, Паламарчук ВО, Куц ВВ, Земсков СВ, Товкай ОА. Оцінка ризику місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози на основі доопераційних клінічних та ультразвукових предикторів. Прогностична модель. 45 щорічне зібрання Європейської тиреоїдної асоціації

= 45th Annual Meeting of the European Thyroid Association), Мілан, 9-12 вересня 2023.