

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-2-27-34

Цитирование: Кропотов М.А., Гривачев Е.А., Яковлева Л.П., Ходос А.В., Тигров М.С. Центральная шейная лимфодиссекция при хирургическом лечении папиллярного рака щитовидной железы. Злокачественные опухоли. 2019;9(2):27–34

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ШЕЙНАЯ ЛИМФОДИСЕКЦИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.А. Кропотов¹, Е.А. Гривачев², Л.П. Яковлева¹, А.В. Ходос¹, М.С. Тигров¹

1. ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

2. ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

Резюме:

Актуальность. Клиническое течение папиллярного рака щитовидной железы характеризуется частым метастазированием в регионарные лимфатические узлы, к которым относятся лимфоузлы центральной клетчатки шеи и глубокие яремные лимфоузлы. Выявление метастатического поражения паратрахеальных лимфоузлов при высокодифференцированном раке щитовидной железы с первичной опухолью, соответствующей T1–2, сопровождается высокой частотой ложноотрицательных результатов. Выполнение повторных оперативных вмешательств на этой зоне является технически сложным и сопровождается определенным числом осложнений. Таким образом, профилактическое удаление клетчатки центральной зоны предотвращает локальный рецидив и дальнейшее метастатическое распространение в регионарные лимфатические узлы, а также помогает правильно стадировать процесс и, следовательно, сформировать тактику дальнейшего лечения пациента.

Цель работы. Определение оптимального объема хирургического вмешательства при папиллярном раке щитовидной железы.

Материалы и методы. В исследование включено 60 больных, прооперированных по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Набор клинического материала осуществлялся на базе ГБУЗ МKNЦ им. А.С. Логинова ДЗМ с 2015 по 2017 гг.

Результаты. Регионарные метастазы в лимфатических узлах центральной клетчатки шеи после выполнения профилактической центральной шейной лимфодиссекции выявлены в 41,5% случаев. При динамическом наблюдении в сроки до 18 месяцев ни у одного пациента не отмечалось рецидива в виде регионарных и отдаленных метастазов.

Выводы. Клиническое течение папиллярного рака щитовидной железы характеризуется высоким индексом регионарного метастазирования в лимфатические узлы центральной клетчатки шеи, что диктует необходимость выполнения вместе с тиреоидэктомией центральной ипсилатеральной лимфодиссекции, не увеличивающей частоту послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреоидэктомия, лимфодиссекция, папиллярный рак, высокодифференцированный рак щитовидной железы, гипопаратиреоз, возвратный нерв, центральная клетчатка шеи.

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) составляет примерно 74–85% всех форм рака щитовидной железы. За последние 30 лет заболеваемость данного вида опухоли возросла в Соединенных Штатах с 3,6 на 100 000 в 1973 году до 9,1 на 100 000 (женщины) и 2,9 на 100 000 (мужчины) в 2011 году [1]. В большей степени увеличение выявления ПРЩЖ обусловлено широким использованием ультразвукового, компьютерного томографического и ряда других исследований, что позволяет выявлять непальпируемые опухоли щитовидной железы. Пациенты с ПРЩЖ имеют благоприятный прогноз с общей 10-летней выживаемостью 93% [2]. Приблизительно 1500 пациентов в год умирает от ПРЩЖ, чаще всего,

от дыхательной недостаточности по причине легочных метастазов [3].

Клиническое течение ПРЩЖ характеризуется метастазированием в шейные лимфатические узлы (лимфоузлы центральной зоны (VI группа), лимфоузлы глубокой яремной зоны (II, III, IV группа). Решение о выполнении центральной или шейной лимфодиссекции вовремя тиреоидэктомии часто зависит от того, можно ли подтвердить поражение узлов до операции. Шейная лимфодиссекция выполняется только в случае доказанного метастатического поражения лимфоузлов. В то же время остаются значительные разногласия по поводу необходимости выполнения профилактической центральной лимфодиссекции.

Собственные исследования

Исследования показали, что при выполнении центральной лимфодиссекции микрометастазы в лимфатических узлах можно обнаружить в 20–90% случаев [4, 5]. Перед операцией пациенты должны пройти клиническое обследование шеи, в частности, УЗИ с высоким разрешением; при выявлении увеличенных лимфоузлов осуществляется тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). В то же время, возможности ультразвукового метода в большинстве случаев не позволяют достоверно судить о состоянии паратрахеальных лимфоузлов, так как точность метода составляет 75.6% [6]. В том случае, если пред- или интраоперационные данные не свидетельствуют о поражении лимфатических узлов центральной зоны, то возникает сложный вопрос о выполнении профилактической лимфодиссекции.

Данные о влиянии центральной лимфодиссекции на прогноз при РЩЖ разноречивы. С одной стороны Bhattacharyya N. [7] отмечает отсутствие увеличения выживаемости при выполнении центральной лимфодиссекции, в то же время Scheumann G.F. [8] приводит данные об улучшении локорегионарного контроля и безрецидивной выживаемости. Mazzaferri E.L. и Jhiang S.M. продемонстрировали, что у пациентов с метастазами в лимфатических узлах центральной зоны отмечается худший прогноз [9]. Последующие широкомасштабные исследования подтвердили эти результаты [10, 11], особенно у пожилых пациентов [12]. Некоторые авторы отмечают, что цель центральной лимфодиссекции состоит не в улучшении выживаемости, а в возможности потенциально избежать повторной операции по поводу рецидива [8, 12], уточнении стадии болезни у больных старше 45 лет [13], уменьшении уровня Tg после операции, что потенциально повышает возможность использования уровня Tg при динамическом наблюдении [14, 15, 16].

Мета-анализ более 3000 пациентов показал, что выполнение центральной шейной лимфодиссекции может сопровождаться повышенным риском осложнений в виде гипопаратиреоза и повреждения возвратного нерва [17], в то же время различий в частоте постоянной гипокальциемии у больных с и без центральной лимфодиссекции выявлено не было.

При оценке рисков, связанных с центральной лимфодиссекцией важно учитывать, что выполнение повторного оперативного вмешательства при диагностике метастазов представляет определенные технические сложности вследствие непростой, а иногда и измененной анатомии после предшествующего оперативного вмешательства и развившегося рубцового процесса. В исследовании, посвященном повторным операциям по поводу метастазов дифференцированного рака щитовидной железы в лимфоузлах центральной зоны, у 18% пациентов наблюдался паралич голосовой складки, в основном из-за резекции или травмы возвратного нерва. Кроме того, гипопаратиреоз также чаще отмечался при повторных операциях [18].

Механизм опухолевой прогрессии при раке щитовидной железы предполагает последовательное поражение лимфатических узлов от центральной зоны к латеральным отделам шеи. Таким образом, некоторые авторы предполагают, что профилактическое удаление клетчатки центральной зоны не только предотвращает локальный рецидив, но и возможность дальнейшего метастатического распространения в регионарные лимфатические узлы [19, 20, 21].

Несмотря на то, что согласно рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации (АТА), центральная шейная лимфодиссекция выполняется только в терапевтических целях, в настоящее время существуют значительные разногласия среди эндокринных хирургов относительно профилактической лимфодиссекции. Согласно консенсусу 2009 года АТА рекомендует профилактическую центральную лимфодиссекцию для пациентов с первичными опухолями Т3 и Т4 без подтверждения метастатического поражения или при доказанных метастазах в боковых лимфатических узлах [22, 23]. Кроме того, подтверждается постулат о нецелесообразности проведения лимфодиссекции для опухолей Т1 или Т2 [24]. В то же время нельзя не отметить, что метастазирование в лимфоузлы центральной зоны возможно и при Т1, Т2, а вопрос о распространенности опухолевого процесса часто определяется только на основании морфологического исследования операционного материала, и клиническая стадия после операции может изменяться [13].

Более глубокое понимание молекулярных сигнальных путей при опухолевом процессе может дать определенный потенциал для прогнозирования клинического течения злокачественной опухоли и индивидуализации процесса лечения. Известно, что мутации в пути MAPK являются частыми драйверами для РЩЖ. Одним из главных активаторов пути MAPK является ген BRAF. Наиболее распространенным генетическим изменением является мутация BRAFV600E, проявляющаяся с частотой 40–70% [25, 26]. В ретроспективном обзоре Tufano R.P. et al. из 120 пациентов, которые подверглись повторной центральной лимфодиссекции шеи, у 75% выявлена мутация BRAFV600E [27]. У пациентов с мутацией BRAF был короче период до рецидива, выше частота поражения и количество метастатически измененных лимфатических узлов [27, 28]. Howell et al. при анализе группы из 156 пациентов выявили, что среди различных клинических параметров только мутация BRAFV600E была независимым предиктором паратрахеальных метастазов [29]. Тем не менее, другие исследования показали, что данная мутация не является независимым предиктором при стандартном морфологическом типе папиллярного рака [30, 31, 32].

Таким образом, в настоящее время в научной литературе и клинической практике накопилось много разноречивой информации относительно частоты поражения паратрахеальных лимфатических узлов при РЩЖ, влияния этого фактора на прогноз и выбор адекватной тактики лечения.

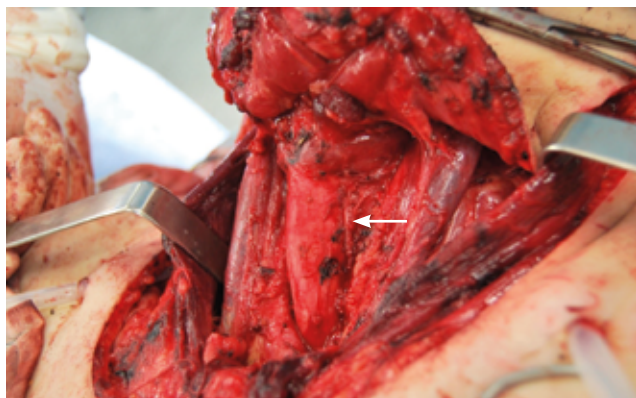


Рисунок 1. Вид операционной раны после выполненной тиреоидэктомии и ипсилатеральной центральной лимфодиссекции слева. Стрелкой указан левый возвратный нерв.

В связи с этим мы представляем свой клинический материал и нашу тактику лечения ПРЩЖ с точки зрения особенностей клинического течения в виде частого поражения метастатическим процессом паратрахеальных лимфатических узлов.

В исследование было включено 60 больных, которые за период 2015–2017 гг. были оперированы по поводу ПРЩЖ. У 52 пациентов операция выполнялась по поводу впервые установленного диагноза, тогда как у 8 — по поводу метастазов в паратрахеальные лимфатические узлы после ранее проведенных оперативных вмешательств на щитовидной железе. Все больные были в возрасте от 21 до 74 лет, средний возраст 47,2 года, 10 пациентов (16,7%) — мужского пола.

Всем больным на этапе диагностики выполнялось ультразвуковое исследование щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов с пункцией узловых образований щитовидной железы и увеличенных лимфатических узлов яремной группы. Во всех случаях на основании цитологического исследования установлен диагноз злокачественной опухоли щитовидной железы. По данным ультразвукового исследования у 11 первичных пациентов (21,2%) выявлено поражение лимфоузлов шеи II–IV группы, подтвержденное цитологическим исследованием, и у 10 больных (19,2%) выявлено увеличение лимфатических узлов паратрахеальной области.

Цитологическая верификация увеличенных паратрахеальных лимфоузлов нами не производилась, так как, учитывая высокую частоту метастазирования в лимфоузлы центральной области шеи при раке щитовидной железы и сложность повторных операций в этой зоне, нами при выполнении оперативного вмешательства на щитовидной железе одновременно выполняется и центральная лимфодиссекция на стороне поражения.

Центральная зона лимфатических узлов шеи (VI уровень) включает в себя анатомическую область, ограниченную подъязычной костью, яремной вырезкой и стенками

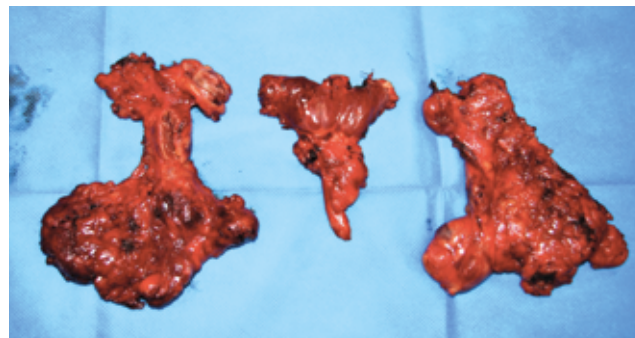


Рисунок 2. Макропрепарат. Щитовидная железа и центральная клетчатка шеи слева с метастатическими лимфоузлами.

сонных артерий по бокам. Структуры, располагающиеся в этом отсеке — пищевод, возвратные гортанные нервы, трахея, паращитовидные железы, тимус и щитовидная железа. Лимфатические узлы, находящиеся в этой области, включают паратрахеальные, претрахеальные и окологлоточные узлы. Ипсилатеральная центральная лимфодиссекция шеи включает удаление узлов с той же стороны, что и рак щитовидной железы, тогда как двусторонняя центральная лимфодиссекция включает удаление всех лимфатических узлов, обнаруженных в центральной зоне.

У всех больных при раке щитовидной железы при ипсилатеральном расположении опухолевого узла нами выполнялась центральная лимфодиссекция на этой стороне, при которой после выделения возвратного нерва производилась мобилизация клетчатки с лимфатическими узлами медиальнее возвратного нерва с удалением клетчатки трахеопищеводной борозды, претрахеальной области до уровня яремной вырезки (Рис.1, 2).

Данный вид оперативного вмешательства выполнен у 48 первичных больных, тогда как у 4 пациентов выполнена центральная лимфодиссекция с 2-х сторон, у больных с локализацией опухоли в области перешейка щитовидной железы (2 пациента), либо выявленного двустороннего увеличения лимфоузлов центральной зоны (2 пациента).

Анализ данных морфологического исследования показал, что частота поражения лимфоузлов центральной области шеи при раке щитовидной железы составляет 53,8% (28 из 52 случаев) (Табл. 1). Необходимо отметить, что при поражении лимфоузлов яремной группы во всех случаях в нашем исследовании отмечалось и поражение лимфоузлов центральной зоны (11 случаев из 11). Если рассматривать группу пациентов, которым центральная лимфодиссекция выполнялась с превентивными целями, то частота поражения лимфатических узлов этой зоны также высокая и составляет 41,5% (17 из 41). Количество пораженных лимфоузлов у больных этой группы было следующим: у 5 пациентов — 1 метастаз, у 4-х — 2, у 5 — 3 и у 3 — 5 метастазов.

При значительном поражении паратрахеальных лимфатических узлов метастатическим процессом в некоторых

Собственные исследования



Рисунок 3. Больная Ю. 67 лет. Рак щитовидной железы Т3N1M0. Компьютерная томограмма. Метастаз папиллярного рака щитовидной железы в лимфоузел центральной клетчатки шеи с кальцинатами (стрелка).

случаях отмечалось его распространение ниже яремной вырезки с поражением и лимфатических узлов верхнего средостения (3 больных). В таких случаях значительное разгибание шеи больного на операционном столе, последовательная мобилизация и осторожная тракция клетчатки центральной зоны с метастатическими узлами, хорошая визуализация возвратного нерва и сосудистых структур позволяет выполнить тиреоидэктомию и центральную лимфодиссекцию в едином блоке (Рис. 3–5).

Необходимо отметить, что при увеличении стадии первичной опухоли возрастает и частота поражения лимфоузлов центральной зоны. Если при первичной опухоли, соответствующей T1, только в 14,3% случаев диагностированы метастазы (2 из 14), при T2–40% (4 из 10), тогда как при первичной опухоли, соответствующей символу T3 в 22 случаях из 28 (78,6%) было отмечено метастатическое поражение лимфатических узлов центральной зоны, кроме того у 11 пациентов (39,3%) этой группы, так же было диагностировано метастатическое поражение лимфатических узлов боковых отделов шеи (III–IV группы) (Табл. 1).

Таблица 1. Частота метастатического поражения лимфатических узлов центральной зоны шеи при раке щитовидной железы

Стадия первичной опухоли	N0	N1a	N1a+N1b	Всего
T1	12 (85,7%)	2 (14,3%)	–	14
T2	6 (60%)	4 (40%)	–	10
T3	6 (21,4%)	11 (39,3%)	11 (39,3%)	28
Всего	24 (46,2%)	17 (32,7%)	11 (21,2%)	52



Рисунок 4. Та же больная. Макропрепарат. Удаленная в едином блоке щитовидная железа с разрастаниями опухоли, занимающей всю левую долю и перешеек с поражением капсулы железы с метастазами в лимфатические узлы центральной зоны.



Рисунок 5. Та же больная. Вид операционной раны после тиреоидэктомии и центральной лимфодиссекции слева.

Всем больным с метастатическим поражением лимфатических узлов и с первичной опухолью Т3 проводилось лечение радиоактивным йодом с последующей заместительной гормонотерапией.

В дальнейшем при динамическом наблюдении в сроки до 36 месяцев ни у одного больного не отмечено рецидива болезни в виде регионарных или отдаленных метастазов. Ни в одном случае не отмечена травма возвратного нерва. У 10 пациентов (24,4%) в раннем послеоперационном периоде отмечались явления гипопаратиреоза легкой степени, которые были купированы назначением препаратов кальция и витамина D. Только у 4 больных (7,7%) зафиксирован гипопаратиреоз средней степени тяжести, потребовавший постоянного приема лекарственных препаратов.

У 8 пациентов, оперированных в других лечебных учреждениях в объеме тиреоидэктомии (5 больных) или тиреоидэктомии и центральной лимфодиссекции, при динамическом наблюдении в сроки от 1 года до 9 лет (средний срок — 2,5 года) диагностированы метастазы в лимфатических узлах центральной зоны. Всем пациентам выполнена центральная лимфодиссекция или удаление метастатических

узлов. Данные операции сопровождались техническими трудностями в связи с выраженным рубцовым процессом в этой зоне и сложностями с визуализацией и выделением возвратного гортанного нерва. Особо следует выделить группу пациентов (3 больных) с односторонним или 2-х сторонним параличом гортани вследствие повреждения возвратных нервов во время предыдущих операций при проведении анестезиологического пособия в раннем послеоперационном периоде, потребовавшим продленной вентиляции и в 1 случае наложения трахеостомы. Послеоперационный период у данной группы пациентов протекал без осложнений, при динамическом наблюдении у 1 больного отмечено прогрессирование болезни в виде метастазов в лимфоузлах шеи, потребовавшее хирургического вмешательства.

Таким образом, клиническое течение папиллярного рака щитовидной железы характеризуется высоким индексом регионарного метастазирования в лимфатические узлы центральной клетчатки шеи (41,5%), что диктует необходимость выполнения вместе с тиреоидэктомией центральной ипсилатеральной лимфодиссекции, не увеличивая частоту послеоперационных осложнений с развитием гипопаратиреоза в 7,7% случаев [33, 34].

Информация об авторах:

Михаил А. Кропотов, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: drkropotov@mail.ru

Лилия П. Яковлева, к.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: l.yakovleva@mknc.ru

Артем В. Ходос, врач отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: khodos.av@gmail.com

Михаил С. Тигров, аспирант отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: tigrov.92@mail.ru

Евгений А. Гривачев, студент ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия, e-mail: djek-aleksandrov@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-27-34

For citation: Kropotov M.A., Grivachev E.A., Yakovleva L.P., Khodos A.V., Tigrov M.S. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer. Malignant Tumours. 2019;9(2):27–34(In Russ)

CENTRAL NECK LYMPH NODE DISSECTION FOR PAPILLARY THYROID CANCER

M.A. Kropotov¹, E.A. Grivachev², L.P. Yakovleva¹, A.V. Khodos¹, M.S. Tigrov¹

1. A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

2. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract:

Relevance. Papillary thyroid cancer is often associated with regional metastases to lymph nodes including those of the central adipose tissue of the neck and the deep jugular lymph nodes. Assessment of metastatic involvement of the paratracheal lymph nodes in patients with well-differentiated thyroid cancer T1 and T2 is known to often

Собственные исследования

produce false negative results. Surgical procedures in this region are technically challenging and associated with a certain risk of complications. Therefore, prophylactic removal of the central adipose tissue prevents local cancer recurrence and further metastatic involvement of the regional lymph nodes; moreover, it contributes to proper disease staging and planning of further patient management.

Study goal. Was to determine the optimal extent of surgery for papillary thyroid cancer.

Materials and methods. Sixty patients who underwent surgical procedures for papillary thyroid cancer were enrolled in the study. The study was carried out at SBHI Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov of Moscow City Department of Healthcare from 2015 to 2017.

Results. Regional metastases to the lymph nodes of the central adipose tissue of the neck removed during prophylactic central cervical lymph node dissection were revealed in 41.5 % of cases. None of the patients demonstrated regional or distant metastases within 18 months of follow-up.

Conclusions. Papillary thyroid cancer is associated with high incidence of regional metastases to the lymph nodes of the central adipose tissue of the neck, which necessitates central ipsilateral lymph node dissection simultaneously with thyroidectomy, which does not increase the postoperative complication rate.

Key words: thyroid, thyroidectomy, lymph node dissection, papillary cancer, well-differentiated thyroid cancer, hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve, central adipose tissue of the neck.

Information about the authors

Mikhail A. Kropotov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher of the Department of Head and Neck Tumors, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, e-mail: drkropotov@mail.ru

Liliya P. Yakovleva, MD, PhD, Head of the Department of Head and Neck Tumors, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, e-mail: lyakovleva@mknc.ru

Artem V. Khodos, physician of the Department of Head and Neck Tumors, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, e-mail: khodos.av@gmail.com

Mikhail S. Tigrov, postgraduate student of the Department of Head and Neck Tumors, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, e-mail: tigrov.92@mail.ru

Evgeniy A. Grivachev, student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: djek-aleksandrov@mail.ru

Литература / Reference

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* (2011) 61 (2):61–90. doi:10.3322/caac.20
2. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR, et al. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S. 1985–1995. *Cancer* (1998) 839 (12):2638–48. doi:10.1002/(SICI) 1097-0142 (19981215) 83:12<2638::AID-CNCR31>3.0.CO;2-1
3. 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) 84 (11):4043–94. doi:10.1210/jcem.84.11.6115
4. Grebe S.K., Hay I.D. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg.Oncol.Clin.North Am.*, 1996, 5, 43–46.
5. Kouvaraki M.A., Shapiro S.E., Fornage B.D., et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*, 2003, 134, 946–954.
6. Л.П. Яковлева «Диагностика местнораспространенного рака щитовидной железы» Автореферат канд. Дисс. 2005.
7. Bhattacharyya N. Surgical treatment of cervical nodal metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003, 129 (10), 1101–1104.
8. Scheumann G.F., Gimm O., Wegener G. et al. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J. Surg.* 1994;18 (4):559–567.
9. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* (1994) 97 (5):418–28. doi:10.1016/0002-9343 (94) 90321-2
10. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* (2005) 71 (9):731–4.

11. 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) 144 (6):1070–7. doi:10.1016/j.surg.2008.08.034
12. Mazzaferri EL. A vision for the surgical management of papillary thyroid carcinoma: extensive lymph node compartmental dissections and selective use of radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94 (4):1086–8. doi:10.1210/jc.2009–0298
13. Zaydfudim V., Feurer I.D., Griffin M.R. et al. The impact of lymph node involvement on survival in patient with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*, 2008, 144, 1070–1077.
14. Popadich A, Levin O, Lee JC, Smooke-Praw S, Ro K, Fazel M, et al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. *Surgery* (2011) 150:1048–57. doi:10.1016/j.surg.2011.09.003
15. 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) 151:192–8. doi:10.1016/j.surg.2011.02.004
16. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* (2006) 140 (6):1000–5. doi:10.1016/j.surg.2006.08.001
17. Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, Zheng XM, Liu S, Qiu M. Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* (2012) 122 (4):797–804. doi:10.1002/lary.22162
18. Roh JL, Kim JM, Park CL. Central compartment reoperation for recurrent/persistent differentiated thyroid cancer: patterns of recurrence, morbidity, and prediction of postoperative hypocalcemia. *Ann Surg Oncol* (2011) 18 (5):1312–8. doi:10.1245/s10434-010-1470-9
19. Coatesworth AP, MacLennan K. Cervical metastasis in papillary carcinoma of the thyroid: a histopathological study. *Int J Clin Pract* (2002) 56:241–2.
20. Ducci M, Appetecchia M, Marzetti M. Neck dissection for surgical treatment of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* (1997) 16:333–5.
21. Lee YS, Shin SC, Lim YS, Lee JC, Wang SG, Son SM, et al. Tumor location-dependent skip lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head Neck* (2014) 36 (6):887–91. doi:10.1002/hed.23391
22. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tollery NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. *Laryngoscope* (2009) 119 (6):1135–9. doi:10.1002/lary.20236
23. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* (2009) 19 (11):1167–214. doi:10.1089/thy.2009.0110
24. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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) 26:1–133. doi:10.1089/thy.2015.0020
25. Caronia LM, Phay JE, Shah MH. Role of BRAF in thyroid oncogenesis. *Clin Cancer Res* (2011) 17 (24):7511–7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-1155
26. Kim SJ, Lee KE, Myong JP, Park JH, Jeon YK, Min HS, et al. BRAFV600E mutation is associated with tumor aggressiveness in papillary thyroid cancer. *World J Surg* (2012) 36:310–7. doi:10.1007/s00268-011-1383-1
27. Tufano RP, Bishop J, Wu G. Reoperative central compartment dissection for patients with recurrent/persistent papillary thyroid cancer: efficacy, safety, and association of the BRAF mutation. *Laryngoscope* (2012) 122:1634–40. doi:10.1002/lary.23371
28. Xing M, Tufano RP, Tufano AP, Basaria S, Ewertz M, Rosenbaum E, et al. Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: a new diagnostic tool for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* (2004) 89 (6):2867–72. doi:10.1210/jc.2003–032050
29. Howell GM, Nikiforova MN, Carty SE, Armstrong MJ, Hodak SP, Stang MT, et al. BRAF V600E mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* (2013) 20 (1):47–52. doi:10.1245/s10434-012-2611-0
30. Han PA, Kim HS, Cho S, Fazeli R, Najafian A, Khawaja H, et al. Association of BRAF V600E mutation and microRNA expression with central lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a prospective study from four endocrine surgery centers. *Thyroid* (2016) 26 (4):532–42. doi:10.1089/thy.2015.0378
31. Kim SK, Woo JW, Lee JH, Park I, Choe JH, Kim JH, et al. Role of BRAF V600E mutation as an indicator of the extent of thyroidectomy and lymph node dissection in conventional papillary thyroid carcinoma. *Surgery* (2015) 158 (6):1500–11. doi:10.1016/j.surg.2015.05.016
32. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol* (2014) 32 (25):2718–26. doi:10.1200/JCO.2014.55.5094

Собственные исследования

33. Ywata de Carvalho, A., Chulam, T.C., and Kowalski, L.P. Long-term results of observation vs prophylactic selective level VI neck dissection for papillary thyroid carcinoma at a cancer center. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. — 2015.-pp 141: 599–606
34. Ma, B., Wang, Y., Yang, S., and Ji, Q. Predictive factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis Int J Surg.- 2016.-pp 289: 153–161