

© CC BY Коллектив авторов, 2020
 УДК 616.441-006.6:616.428].019.941
 DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-3-107-112

РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФОУЗЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НИЗКОГО РИСКА (обзор литературы)

М. Е. Борискова, У. В. Фарафонова, П. А. Панкова, М. А. Быков*,
 Э. А. Рамазанова, Н. С. Фещенко, А. А. Захаренко, Н. А. Яицкий

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 28.11.19 г.; принята к печати 27.05.20 г.

Определение сторожевого лимфатического узла – методика, появившаяся в середине XX в. Для ряда злокачественных новообразований определение сторожевого лимфатического узла является процедурой стандартной, но для высокодифференцированного рака щитовидной железы данные противоречивы. Консенсуса о необходимости выполнения профилактической центральной лимфодиссекции при клинической N0-стадии не достигнуто. Одним из возможных путей решения видится выполнение маркировки сторожевого лимфатического узла, что потенциально может снизить риск персистенции и рецидивирования высокодифференцированного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: сторожевой лимфатический узел, лимфосцинтиграфия, высокодифференцированный рак щитовидной железы, профилактическая лимфодиссекция, сигнальный лимфатический узел

Для цитирования: Борискова М. Е., Фарафонова У. В., Панкова П. А., Быков М. А., Рамазанова Э. А., Фещенко Н. С., Захаренко А. А., Яицкий Н. А. Роль определения сторожевого лимфоузла при лечении высокодифференцированного рака щитовидной железы низкого риска (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2020;179(3):107–112. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-3-107-112.

* **Автор для связи:** Михаил Андрианович Быков, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dr.bykov@mail.ru.

THE ROLE OF DEFINING THE SENTINEL LYMPH NODE IN THE TREATMENT OF LOW-RISK HIGHLY DIFFERENTIATED THYROID CANCER (review of literature)

Marina E. Boriskova, Uliana V. Farafonova, Polina A. Pankova, Mikhail A. Bykov*,
 Elmira A. Ramazanova, Nataliya S. Feshenko, Aleksandr A. Zakharenko, Nikolai A. Yaitsky

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 28.11.19; accepted 27.05.20

The definition of a sentinel lymph node is a technique that appeared at the middle of the 20th century. For a number of malignant neoplasms, the definition of a sentinel lymph node is standard procedure, but for highly differentiated thyroid cancer, the data is conflicting. The role of prophylactic central compartment lymph node dissection in the clinical N0 stage is not established. Sentinel lymph node detection seems to be the possible way to reduce the risk of persistence and recurrence of highly differentiated thyroid cancer.

Keywords: sentinel lymph node, lymphoscintigraphy, highly differentiated thyroid cancer, prophylactic lymph node dissection

For citation: Boriskova M. E., Farafonova U. V., Pankova P. A., Bykov M. A., Ramazanova E. A., Feshenko N. S., Zakharenko A. A., Yaitsky N. A. The role of defining the sentinel lymph node in the treatment of low-risk highly differentiated thyroid cancer (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(3):107–112. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-3-107-112.

* **Corresponding author:** Mikhail A. Bykov, Pavlov University, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dr.bykov@mail.ru.

Введение. В настоящее время проблема выполнения профилактической центральной лимфодиссекции при клинической N0-стадии при высококодифференцированном раке щитовидной железы (ВДРЩЖ) остается нерешенной. В российских клинических рекомендациях по лечению ВДРЩЖ 2016 г. [1] профилактическая центральная лимфаденэктомия (ЦЛАЭ) (VI уровень, ипси- или билатеральная) показана при распространенной форме первичной опухоли (T3 или T4) или дооперационно верифицированных метастазах в лимфоузлах боковой клетчатки шеи (cN1b).

Профилактическая же ЦЛАЭ при размере опухоли менее 2 см увеличивает частоту осложнений, не оказывая влияния на летальность, однако снижает число рецидивов и повторных вмешательств (частота микрометастазирования в центральной клетчатке составляет 25–30 %, по данным некоторых авторов, доходит до 60 %) [2, 3]. Большинство экспертов высказываются против этой процедуры [4]. Существует проблема неточности послеоперационного определения стадии N в условиях невыполненной ЦЛАЭ. Есть работы [5], указывающие на низкий биологический риск микрометастазов центральной клетчатки шеи в ситуации клинической стадии N0, однако существуют работы, подтверждающие повышение риска рецидива заболевания на фоне недостаточного объема хирургического лечения [6]. В исследовании 2016 г. A. Sabet et al. [7] проанализировано безрецидивное время жизни пациентов с радиойодчувствительными метастазами центральной клетчатки шеи и было достоверно продемонстрировано снижение данного показателя в сравнении с пациентами без микрометастатического поражения центральной клетчатки шеи. И катастрофически отличалась безрецидивная продолжительность жизни у пациентов с метастатическим поражением, которое определялось лишь по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (16 месяцев в сравнении с 69 месяцами ($p=0,047$), т. е. у пациентов с развитием радиойодрезистентности).

Современная тенденция онкотиреологии предполагает более сдержанный подход при решении вопроса об объеме оперативного лечения, что нашло свое отражение в вышедших в 2015 г. клинических рекомендациях Американской тиреологической ассоциации [8], в 2016 г. – Российских клинических рекомендациях [1]. Однако выполнение органосохраняющих операций имеет высокий риск персистенции РЩЖ за счет возможного наличия мультицентричности. По данным литературы [9], частота мультицентричности при папиллярном раке щитовидной железы составляет от 18 до 87 %. Увеличивают риск мультицентричности наследственный анамнез немедулярного рака щитовидной железы, облучение головы и шеи в анамнезе и генетические факторы опухоли (в частности, наличие мутации *RET/PTC*, *BRAF*) [10–12]. Значительное число работ посвящено исследованию частоты микрометастазирования в лимфоузлы центральной клетчатки шеи при мультифокальности ПРЩЖ. Большинство исследователей сходятся во мнении, что в случае мультицентричности частота поражения центральных лимфоузлов (ЛУ) возрастает [13–15]. Однако фактор мультицентричности, при сосуществующих опухолях менее 1 см, труден для диагностики на дооперационном этапе.

В литературе давно изучается клиническая значимость методик, визуализирующих лимфоотток от опухолевого узла, с целью определения распространенности процесса. Одним из возможных методов решения проблемы выбора объема оперативного лечения ВДРЩЖ является определение сторожевого лимфоузла.

История развития концепции «сторожевого» лимфоузла. Работы по маркировке сторожевых лимфоузлов (СЛУ) ведутся достаточно давно. Группы исследователей во главе с E. Gould в 1959 г. [16] и R. Canabas в 1977 г. [17] независимо друг от друга выдвинули теорию о наличии сторожевого ЛУ. Ernest Gould первые предложил

к использованию термин «сторожевой» лимфатический узел, а также предложил выполнять экцизию ангулярного узла, обнаруженного в месте слияния передней и задней лицевой вен для срочного гистологического исследования и последующего решения вопроса о проведении превентивной шейной лимфодиссекции. Авторы первыми попытались заменить профилактическую лимфодиссекцию малоинвазивным исследованием [16]. R. Canabas et al. [17] же использовали лимфангиографию для визуализации сторожевого лимфатического узла. Споры о барьерной функции ЛУ, страх пропустить метастатически пораженные лимфатические узлы и трудности выполнения процедуры препятствовали прорыву этой концепции. В 1992 г. группа исследователей во главе с D. Morton [18] вновь вернулись к изучению ценности концепции биопсии сторожевого лимфатического узла и предложили синий краситель для выявления СЛУ у пациентов с меланомой. В 1993 г. J. Alex и D. Krag [19] внедрили использование радиоактивного индикатора ^{99m}Технеция, инъецируемого внутривенно вокруг первичного участка меланомы, с последующей визуализацией и интраоперационным использованием гамма-зонда для локализации и удаления СЛУ. Комбинация лимфосцинтиграфии, интраоперационного выявления СЛУ с помощью гамма-зонда в сочетании с красителями еще больше повысила надежность процедуры биопсии СЛУ. На сегодняшний день определение СЛУ – широко принятая методика в лечении рака молочной железы и локализованной формы меланомы [20].

В нашей стране первые работы по использованию не прямой хромолимфографии были опубликованы А. Ф. Романчишненным в 1989 г. [21]. Далее эта работа получила развитие в виде выпускной монографии и диссертационной работы.

Методика направлена на определение путей лимфооттока и выявление группы пациентов, которым показано выполнение лимфодиссекции. Также несомненным преимуществом метода является уменьшение числа постоперационных осложнений за счет снижения числа профилактических лимфодиссекций.

Техника маркировки сторожевого лимфоузла. Технически лимфоузел возможно определить с помощью цветного индикатора (индигокармин, метиленовый синий) или радиоизотопного индикатора (^{99m}Технеций). Методика идентификации сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата (РФП) осуществляется следующим образом. До удаления первичной опухоли больному интра- или перитуморально вводят радиоактивный изотоп. Если у пациента есть клинически не распознанные регионарные метастазы, то радиофармпрепарат накапливается в сторожевом лимфатическом узле и через час после введения хорошо идентифицируется на экране эмиссионного томографа. Врач-радиолог определяет локализацию сторожевого узла с помощью гамма-зонда и делает метку на коже пациента для последующей биопсии этого узла. Данные о локализации лимфоузла с РФП подтверждаются интраоперационно при помощи портативного гамма-детектора. Отрицательный результат патоморфологического исследования маркированного узла позволяет избежать ненужной превентивной шейной лимфодиссекции [22]. На сегодняшний день используются радиофармпрепараты (РФП), приведенные в *табл. 1*. Важное значение имеет размер частиц коллоида в связи со способностью к миграции от места введения и проникновения в СЛУ. Чем выше размер частиц, тем способность к миграции ниже, что затрудняет выполнение динамической лимфосцинтиграфии. Коллоид с размером частиц менее 50 нм может накапливаться не только в СЛУ, но и в последующих узлах [23]. Оптимальным для выявления СЛУ был признан коллоид с размером частиц от 50 до 80 нм. В полной мере этому требованию отвечает Nanocol, тем не менее в нашей стране для исследования лимфатической систе-

Таблица 1

Радиофармпрепараты для выявления сторожевого лимфоузла

Table 1

Radiopharmaceuticals for detecting sentinel lymph node

| Препарат | Размер частиц, нм | Время достижения лимфоузла, мин | Время до элиминации, ч |
|--|-------------------|---------------------------------|------------------------|
| Nanocis (99m Tc – коллоид сульфида рения) | 3–15 | 10–15 | 24 |
| Nanocoll (99m Tc – человеческий сывороточный альбумин) | 50–80 | 10–15 | 24 |
| Tsc (99m Tc – серный коллоид) | 40–1000 | 2–18 | 24 |

Таблица 2

Красители для определения сторожевого лимфоузла

Table 2

Stain for determining the sentinel lymph node

| Препарат | Цвет окрашивания ткани | Сфера применения | Примечание |
|---------------------------------------|------------------------------------|---|--|
| Isosulfan blue (Lymphazurin 1 %) | Синий | Диагностические медицинские процедуры (лимфотропный препарат) | Высокая аллергенность |
| Methylen blue | Синий, голубой, ярко-зеленый | Антисептик, антидот, диагностические медицинские процедуры | Высокая аллергенность |
| Patent Blue V E 131 (угольный деготь) | Синий, фиолетовый | Пищевая промышленность, диагностические медицинские процедуры | Запрещен к использованию во многих странах (ЕС, США) |
| Indigo Carmine (E132) | В зависимости от pH (синий/желтый) | Пищевая промышленность, индикатор pH, диагностические медицинские процедуры | Менее выраженная аллергенность |

мы вообще, и выявления СЛУ в частности, нашел применение коллоидный сульфид рения. Современные наиболее широко используемые РФП определяются в СЛУ до 24 ч [24, 25].

При использовании же красителя введение препарата осуществляется непосредственно перед началом операции, либо интраоперационно. Идентификацию СЛУ осуществляют по накоплению красителя в структуре лимфоузла [18]. Препараты, используемые для лимфографии, приведены в *табл. 2*.

На сегодняшний день остается значительное число вопросов по наиболее эффективной технике маркирования СЛУ для опухолей щитовидной железы. Необходимо обсудить и момент блока лимфатических узлов метастатическими массами. Так, большинство авторов говорят о необходимости введения препарата перитуморально, но не в опухоль, с целью уменьшить риск ложноотрицательных результатов выявления СЛУ [26–28]. В своей статье А. Ф. Романчишен (2014) [27], основываясь на результатах гистологического исследования 457 удаленных лимфатических узлов при использовании не прямой хромолимфографии, говорит о том, что только не окрашенные лимфатические узлы (или частично окрашенные) будут являться метастатическими. В ситуации равномерного яркого окрашивания лимфоузла во всех случаях, как говорится в данной работе, при гистологическом исследовании выявить метастатического поражения не удалось. Автор связывает данный факт с блоком лимфатического коллектора метастатическими клетками и перераспределением дальнейших путей лимфооттока.

Данное наблюдение подтверждает доминирующую тенденцию к введению препарата перитуморально. Некоторые специалисты предполагают, что для повышения эффективности определения СЛУ необходимо введение туморотропных препаратов.

Сравнение методик не прямой хромолимфографии для опухолей щитовидной железы (хромолимфографии и лимфосцинтиграфии). В работе итальянских авторов 2017 г. [29] выполнено сравнение чувствительности и специфичности

хромолимфографии и лимфосцинтиграфии. При использовании голубого красителя чувствительность и специфичность методики выявления микрометастазов центральной клетчатки шеи составили 88,9 и 94,4 % соответственно. При использовании лимфосцинтиграфии данные показатели составили 100 %. Но следует отметить, что группы сравнения были не равнозначны по числу представленных наблюдений (40 человек в группе индигокармина и 5 человек в группе лимфосцинтиграфии). Тем не менее во всех 5 случаях удалось выявить микрометастазы центральной клетчатки шеи у пациентов без клинически выявленных метастазов на дооперационном этапе, что делает данный метод высокоперспективным для исследования. В 2008 г. P. Raijmakers et al. [30] опубликовали метаанализ, посвященный сравнению лимфосцинтиграфии и хромолимфографии в выявлении микрометастазов ВДРЦЖ. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что использование лимфосцинтиграфии увеличивает частоту выявления микрометастазов на 13 %. К подобному же результату пришли и исследователи из Англии в своем метаанализе 2011 г. [31]. Также скитиграфический метод определения сторожевого лимфоузла технически имеет приоритет в связи с введением препарата на дооперационном этапе, а не на операционном столе (в случае с красителями), что может сказаться на путях оттока, которые частично повреждаются при выполнении доступа к узлу. Как видно из приведенных данных, на сегодняшний день наиболее чувствительной для выявления микрометастазов ВДРЦЖ считается лимфосцинтиграфия.

Проблема объема лимфодиссекции. Нет единой точки зрения и на объем лимфодиссекции в ситуации ВДРЦЖ и выявления сторожевого лимфатического узла. Так, часть авторов предлагают выполнять, по аналогии с выявлением сторожевого лимфоузла при раке молочной железы, срочное морфологическое исследование СЛУ и, при выявлении его метастатического поражения, выполнять лимфодиссекцию [32]. Однако большое число работ посвящено выполнению

лимфодиссекции единым блоком всего уровня выявления сторожевого ЛУ вне зависимости от наличия метастатического поражения при морфологическом исследовании [33, 34]. В пользу данной тактики говорят результаты планового гистологического исследования, где определяли метастатическое поражение лимфоузлов 2-го и 3-го порядка, при отсутствии поражения сторожевого лимфоузла. В работе R. Sabreaga et al. 2015 г. [35] показана частота выявления метастатического поражения сторожевого лимфоузла. В данном исследовании выявлено метастатическое поражение СЛУ у 30,4 % пациентов, обнаружение же метастатического поражения не СЛУ выявлено в 13,1 % случаев. Как указано в исследовании, все пациенты до проведения лимфосцинтиграфии клинически не имели метастатического поражения лимфоузлов. Следует отметить малое число наблюдений (23 человека), что затрудняет статистическую обработку информации и говорит лишь об имеющихся тенденциях. В работе канадских авторов 2014 г. [36] изучена корреляция статуса СЛУ и стимулированного тиреоглобулина в послеоперационном периоде. Пациентам выполняли тиреоидэктомию и биопсию СЛУ (без выполнения лимфодиссекции вне зависимости от статуса СЛУ). Частота метастатического поражения сторожевого лимфоузла у пациентов ВДРЦЖ группы низкого риска составила 14,6 % (14 из 96 пациентов). В качестве красителя использовали метиленовый синий. Следует отметить, что именно у этой группы пациентов отмечался достоверно более высокий уровень стимулированного тиреоглобулина в послеоперационном периоде, что говорит о потенциальной персистенции заболевания и необходимости выполнения лимфодиссекции уровня поражения единым блоком при выявлении метастатического поражения СЛУ.

Исследованию эффективности использования непрямой хромолимфографии при ВДРЦЖ низкого риска посвящена статья Л. З. Вельшера и др. 2007 г. [37]. В исследовании авторам удалось в 33 % при клиническом отсутствии метастатического поражения лимфоузлов выявить микрометастазирование. А значит, верно определить стадию N, избежать персистенции ВДРЦЖ. Выполнение лимфодиссекции в полном объеме в бассейне выявления СЛУ и назначение в послеоперационном периоде радиойодтерапии позволили снизить риск рецидива заболевания.

Как видно из приведенных выше данных, использование концепции СЛУ в группе пациентов ВДРЦЖ низкого риска позволяет в достаточном числе случаев выявить микрометастазы центральной клетчатки шеи. Большинство авторов сходятся во мнении о необходимости выполнения лимфодиссекции в бассейне выявления метастатического поражения СЛУ, однако этот вопрос остается открытым, и необходимы проспективные исследования влияния каждого из подходов в снижении риска рецидива заболевания.

Пути метастазирования. Также большое число работ посвящено выявлению и описанию наиболее частых путей метастазирования ВДРЦЖ. В метаанализе авторов из Италии 2016 г. [38] проанализировано 12 работ с общим числом пациентов 800 (у всех пациентов стадия папиллярного рака щитовидной железы T1–2 без клинически выявляемого поражения лимфоузлов). Общее число пациентов с гистологически подтвержденным метастатическим поражением лимфоузлов, выявленных при лимфосцинтиграфии, составило 309 (38,6 %) из 800. Из них у 184 (23 %) пациентов метастазы выявлены в центральную клетчатку шеи, у 86 (10,6 %) пациентов – в боковую клетчатку шеи. То есть у 10,6 % пациентов на клинической стадии N0 уже было метастатическое поражение лимфоузлов боковой клетчатки шеи, что привело бы в послеоперационном периоде к рецидиву заболевания. Следует отметить еще одну работу 2016 г. с меньшим числом наблюдений, однако интересным является число выявленных авторами при лим-

фосцинтиграфии метастатических лимфатических узлов боковой клетчатки шеи – 18 % (7 из 37 пациентов), все у пациентов с клинической стадией N0 [39]. Данное исследование интересно тем, что во всех случаях выявленного метастатического поражения лимфоузлов боковой клетчатки шеи данный факт привел к изменению лечебной тактики (увеличение доз радиойодтерапии и более пристальное клиническое наблюдение). Данное исследование не анализирует отдаленные результаты более агрессивной лечебной тактики, однако проспективные рандомизированные исследования для определения эффективности данного подхода видятся высокоактуальными.

Выводы. 1. Как видно из приведенного обзора, несмотря на то, что метод выявления СЛУ известен и используется уже более 30 лет, в хирургической онкотиреологии его место не определено. Данное исследование не входит ни в один из современных протоколов лечения. Безусловно, профилактическая центральная лимфодиссекция у пациентов низкого риска не показана, однако критерии стратификации несвершены.

2. Также в концепции СЛУ сохраняется большое число нерешенных вопросов – от оптимальной техники использования до алгоритмов применения. Таким образом, на сегодняшний день видится перспективным изучение роли биопсии СЛУ у пациентов низкого риска.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bel'cevic D. G., Vanushko V. E., Mel'nichenko G. A. i dr. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu differencirovanogo raka shchitovidnoj zhelezy u vzroslyh. Proekt. Redakciya 2016 g // Endokrinnaya khirurgiya. 2015. T. 9, № 3. С. 7–14.
2. Kim S. Y., Kim B. W., Pyo J. Y. et al. Macrometastasis in Papillary Thyroid Cancer Patients is Associated with Higher Recurrence in Lateral Neck Nodes // World J. Surg. 2018. Vol. 42, № 1. P. 123–129.
3. Seo J. W., Han K., Lee J. et al. Application of metabolomics in prediction of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma // PLoS One. 2018. Vol. 13, № 3. P. 193–203.
4. Adam M. A., Pura J., Gu L. et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients // Ann Surg. 2014. Vol. 260, № 4. P. 601–605.
5. Gambardella C., Tartaglia E., Nunziata A. et al. Clinical significance of prophylactic central compartment neck dissection in the treatment of clinically node-negative papillary thyroid cancer patients // World J. Surg. Oncol. 2016. Vol. 19, № 14. P. 247–250.
6. Zhao W. J., Luo H., Zhou Y. M. et al. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: An updated meta-analysis // Eur. J. Surg. Oncol. 2017. Vol. 43, № 11. P. 1989–2000.
7. Sabet A., Binse I., Grafe H. et al. Prognostic impact of incomplete surgical clearance of radioiodine sensitive local lymph node metastases diagnosed by post-operative (124)I-Nal-PET/CT in patients with papil-

- lary thyroid cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016. Vol. 43, № 11. P. 1988–1994.
8. Haugen Bryan R., Alexander Erik K., Bible Keith C. 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*. January. 2016. Vol. 26, № 1. P. 1–133.
 9. Multifocal papillary thyroid carcinoma—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) / M. Iacobone, S. Jansson, M. Barczyński, P. Goretzki // *Langenbecks Arch. Surg.* 2014. Vol. 399, № 2. P. 141–154.
 10. Frank R., Baloch Z. W., Gentile C. et al. Multifocal fibrosing thyroiditis and its association with papillary thyroid carcinoma using BRAF pyrosequencing // *Endocr. Pathol.* 2014. Vol. 25, № 3. P. 236–240.
 11. Kimbrell H. Z., Sholl A. B., Ratnayaka S. et al. BRAF Testing in Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 48, № 6. P. 391–399.
 12. Su X., He C., Ma J. et al. RET/PTC Rearrangements Are Associated with Elevated Postoperative TSH Levels and Multifocal Lesions in Papillary Thyroid Cancer without Concomitant Thyroid Benign Disease // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 11. P. 165–170.
 13. Al Afif A., Williams B. A., Rigby M. H. et al. Multifocal Papillary Thyroid Cancer Increases the Risk of Central Lymph Node Metastasis // *Thyroid*. 2015. Vol. 25, № 9. P. 1008–1012.
 14. Risk of lymph node metastases in multifocal papillary thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis / A. Konturek, M. Barczyński, W. Nowak, W. Wierzchowski // *Langenbecks Arch. Surg.* 2014. Vol. 399, № 2. P. 229–236.
 15. Qu N., Zhang L., Ji Q. H. et al. Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer // *BMC Cancer*. 2014. Vol. 4, № 14. P. 914–920.
 16. Observations of a «sentinel node» in cancer of the parotid / E. A. Gould, T. Winship, P. H. Philbin, H. H. Kerr // *Cancer*. 1960. Vol. 13, № 7. P. 77–78.
 17. Cabanas R. M. An approach for the treatment of penile carcinoma // *Cancer*. 1977. Vol. 39, № 2. P. 456–466.
 18. Morton D., Wen D., Wong J. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // *Arch. Surg.* 1992. Vol. 127, № 4. P. 392–399.
 19. Alex J. C., Krag D. N. Gamma-probe guided localization of lymph nodes // *Surg Oncol*. 1993. Vol. 2, № 3. P. 137–143.
 20. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26, № 5. P. 8–30.
 21. Romanchishen A. F. Primenenie hromolimfografii dlya vybora ob"ema operacii pri rake shchitovidnoj zhelezy // *Voprosy onkologii*. 1989. T. 35, № 9. C. 1037–1040.
 22. Romanov I. S., Shiryayev S. V., Vishnevskaya Ya. V. Preimushchestva biopsii «storozhevogo» limfaticeskogo uzla pered fascial'no-futlyarnym issecheniem kletchatki shei (obzor literatury) // *Opuholi golovy i shei*. 2014. № 2. C. 41–45.
 23. Paganelli G., De Cicco C., Cremonesi M. et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer // *J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 42, № 1. P. 49–53.
 24. Petrovskij A. V., Afanas'eva K. V. Ispol'zovanie razlichnyh radiofarm-preparatov pri biopsii storozhevyyh limfaticeskikh uzlov u bol'nyh rakom molochnoj zhelezy // *Radiacionnaya onkologiya i yadernaya medicina*. 2013. № 1. C. 85–90.
 25. McMasters K. M. et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18, № 13. P. 2560–2566.
 26. Giuliano A. E. et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15, № 6. P. 2345–2350.
 27. Romanchishen A. F. Primenenie hromolimfografii dlya vybora ob"ema operacii u bol'nyh rakom shchitovidnoj zhelezy // *Endokrinnaya khirurgiya*. 2014. № 1. C. 47–52.
 28. Schwartz G. F. et al. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast // *Cancer*. 2002. Vol. 94, № 10. P. 2542–2551.
 29. Gelmini R., Campanelli M., Cabry F. et al. Role of sentinel node in differentiated thyroid cancer: a prospective study comparing patent blue injection technique, lymphoscintigraphy and the combined technique // *Endocrinol. Invest.* 2017. Vol. 10, № 7. P. 406–417.
 30. Raijmakers P. G., Paul M. A., Lips P. Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: a meta-analysis // *World J. Surg.* 2008. Vol. 32, № 9. P. 1961–1967.
 31. Balasubramanian S. P., Harrison B. J. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer // *Br. J. Surg.* 2011. Vol. 98, № 3. P. 334–344.
 32. Pelizzo M. R., Toniato A., Sorgato N. et al. 99Tc nanocolloid sentinel node procedure in papillary thyroid carcinoma: our mono-institutional experience on a large series of patients // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2009. Vol. 29, № 6. P. 321–325.
 33. Carcoforo P., Portinari M., Feggi L. et al. Radio-guided selective compartment neck dissection improves staging in papillary thyroid carcinoma: a prospective study on 345 patients with a 3-year follow-up // *Surgery*. 2014. Vol. 156, № 1. P. 147–157.
 34. Portinari M., Carcoforo P. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma // *Gland Surg.* 2016. Vol. 5, № 6. P. 591–602.
 35. Cabrera R. N. et al. Value of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: initial results of a prospective trial // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2015. Vol. 272, № 4. P. 971–979.
 36. Saliba J., Payne R. J., Varshney R. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Status Correlates with Postoperative Stimulated Thyroglobulin Levels in Low-risk Papillary Thyroid Cancer Patients // *Endocr Pract.* 2014. Vol. 20 № 5. P. 399–404.
 37. Vel'sher L. Z., Reshetov D. N., Dudickaya T. K. i dr. Ispol'zovanie koncepcii «storozhevogo» limfaticeskogo uzla v diagnostike rannego metastazirovaniya pri rake shchitovidnoj zhelezy // *Vestnik limfologii*. 2007. № 2. C. 11–14.
 38. Mattia P., Paolo C. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma // *Gland Surg.* 2016. Vol. 5, № 6. P. 591–602.
 39. Cabrera R. N., Chone C. T., Zantut-Wittmann D. E. et al. The Role of SPECT/CT Lymphoscintigraphy and Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Managing Papillary Thyroid Cancer // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016. Vol. 142, № 9. P. 834–841.

REFERENCES

1. Bel'cevidh D. G., Vanushko V. E., Mel'nichenko G. A. et al. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu differencirovannogo raka shchitovidnoj zhelezy u vzroslyh. Proekt. Redakciya 2016 g. *Endokrinnaya khirurgiya*. 2015;9(3):7–14. (In Russ.).
2. Kim S. Y., Kim B. W., Pyo J. Y. et al. Macrometastasis in Papillary Thyroid Cancer Patients is Associated with Higher Recurrence in Lateral Neck Nodes. *World J Surg*. 2018;42(1):123–129.
3. Seo J. W., Han K., Lee J. et al. Application of metabolomics in prediction of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *PLoS One*. 2018;13(3):193–203.
4. Adam M. A., Pura J., Gu L. et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014;260(4):601–605.
5. Gambardella C., Tartaglia E., Nunziata A. et al. Clinical significance of prophylactic central compartment neck dissection in the treatment of clinically node-negative papillary thyroid cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2016;19(14):247–250.
6. Zhao W. J., Luo H., Zhou Y. M. et al. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: An updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(11):1989–2000.
7. Sabet A., Binse I., Grafe H. et al. Prognostic impact of incomplete surgical clearance of radioiodine sensitive local lymph node metastases diagnosed by post-operative (124)I-Nal-PET/CT in patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(11):1988–1994.
8. Haugen Bryan R., Alexander Erik K., Bible Keith C. 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*. January. 2016;26(1):1–133.
9. Iacobone M., Jansson S., Barczyński M., Goretzki P. Multifocal papillary thyroid carcinoma—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2014; 99(2):141–154.
10. Frank R., Baloch Z. W., Gentile C. et al. Multifocal fibrosing thyroiditis and its association with papillary thyroid carcinoma using BRAF pyrosequencing. *Endocr Pathol*. 2014;25(3):236–240.

11. Kimbrell H. Z., Sholla A. B., Ratnayaka S. et al. BRAF Testing in Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma. *Biomed. Res. Int.* 2015;48(6):391–399.
12. Su X., He C., Ma J. et al. RET/PTC Rearrangements Are Associated with Elevated Postoperative TSH Levels and Multifocal Lesions in Papillary Thyroid Cancer without Concomitant Thyroid Benign Disease. *PLoS One.* 2016;11(11):165–170.
13. Al Afif A., Williams B. A., Rigby M. H. et al. Multifocal Papillary Thyroid Cancer Increases the Risk of Central Lymph Node Metastasis. *Thyroid.* 2015;25(9):1008–1012.
14. Konturek A., Barczyński M., Nowak W., Wierchowski W. Risk of lymph node metastases in multifocal papillary thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399(2):229–236.
15. Qu N., Zhang L., Ji Q. H. et al. Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer. *BMC Cancer.* 2014;4(14):914–920.
16. Gould E. A., Winship T., Philbin P. H., Kerr H. H. Observations of a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13(7):77–78.
17. Cabanas R. M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977 Feb;39(2):456–466.
18. Morton D., Wen D., Wong J. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg.* 1992;127(4):392–399.
19. Alex J. C., Krag D. N. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol.* 1993;2(3):137–143.
20. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(5):8–30.
21. Romanchishen A. F. Primenenie hromolimfografiy dlya vybora ob'ema operacii pri rake shchitovidnoj zhelezy. *Voprosy onkologii.* 1989;35(9):1037–1040. (In Russ.).
22. Romanov I. S., Shiryayev S. V., Vishnevskaya Ya. V. Preimushchestva biopsii «storozhevo» limfaticeskogo uzla pered fascial'no-futlyarnym issecheniem kletchatki shei (obzor literatury). *Opuholi golovy i shei.* 2014;2:41–45. (In Russ.).
23. Paganelli G., De Cicco C., Cremonesi M. et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med.* 1998;42(1):49–53.
24. Petrovskij A. V., Afanas'eva K. V. Ispol'zovanie razlichnykh radiofarm-preparatov pri biopsii storozhevyykh limfaticeskikh uzlov u bol'nykh rakom molochnoj zhelezy. *Radiacionnaya onkologiya i yadernaya medicina.* 2013;1:85–90. (In Russ.).
25. McMasters K. M. et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J. Clin. Oncol.* 2000;18(13):2560–2566.
26. Giuliano A. E. et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997;15(6):2345–2350.
27. Romanchishen A. F. Primenenie hromolimfografiy dlya vybora ob'ema operacii u bol'nykh rakom shchitovidnoj zhelezy. *Endokrinnyaya khirurgiya.* 2014;1:47–52. (In Russ.).
28. Schwartz G. F. et al. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. *Cancer.* 2002;94(10):2542–2551.
29. Gelmini R., Campanelli M., Cabry F. et al. Role of sentinel node in differentiated thyroid cancer: a prospective study comparing patent blue injection technique, lymphoscintigraphy and the combined technique. *Endocrinol Invest.* 2017;10(7):406–417.
30. Rajmakers P. G., Paul M. A., Lips P. Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg.* 2008;32(9):1961–1967.
31. Balasubramanian S. P., Harrison B. J. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg.* 2011;98(3):334–344.
32. Pelizzo M. R., Toniato A., Sorgato N. et al. 99Tc nanocolloid sentinel node procedure in papillary thyroid carcinoma: our mono-institutional experience on a large series of patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009;29(6):321–325.
33. Carcoforo P., Portinari M., Feggi L. et al. Radio-guided selective compartment neck dissection improves staging in papillary thyroid carcinoma: a prospective study on 345 patients with a 3-year follow-up. *Surgery.* 2014;156(1):147–157.
34. Portinari M., Carcoforo P. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg.* 2016;5(6):591–602.
35. Cabrera R. N. et al. Value of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: initial results of a prospective trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(4):971–979.
36. Saliba J., Payne R. J., Varshney R. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Status Correlates with Postoperative Stimulated Thyroglobulin Levels in Low-risk Papillary Thyroid Cancer Patients. *Endocr Pract.* 2014;20(5):399–404.
37. Vel'sher L. Z., Reshetov D. N., Dudickaya T. K. et al. Ispol'zovanie koncepcii «storozhevo» limfaticeskogo uzla v diagnostike rannego metastazirovaniya pri rake shchitovidnoj zhelezy. *Vestnik limfologii.* 2007;2:11–14. (In Russ.).
38. Mattia P., Paolo C. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg.* 2016;5(6):591–602.
39. Cabrera R. N., Chone C. T., Zantut-Wittmann D. E. et al. The Role of SPECT/CT Lymphoscintigraphy and Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Managing Papillary Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(9):834–841.

Информация об авторах:

Борискова Марина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии общей с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0037-6222; **Фарафонова Ульяна Валентиновна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии общей с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8941-4482; **Панкова Полина Александровна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии общей с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6909-1858; **Быков Михаил Андрианович**, кандидат медицинских наук, врач-хирург онкологического отделения № 3 (хирургической эндокринологии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6806-1414; **Рамазанова Эльмира Алибековна**, врач-хирург онкологического отделения № 3 (хирургической эндокринологии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5723-6741; **Фещенко Наталия Сергеевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии общей с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6137-3308; **Захаренко Александр Анатольевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии, руководить отдела онкохирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8514-5377; **Яцкий Николай Антонович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой хирургии госпитальной с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2020-0371.

Information about authors:

Boriskova Marina E., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0037-6222; **Farafonova Uliana V.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of General Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8941-4482; **Pankova Polina A.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of General surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6909-1858; **Bykov Mikhail A.**, Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of Oncological Department № 3 (Surgical Endocrinology) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6806-1414; **Ramazanova Elmira A.**, Surgeon of Oncological Department № 3 (Surgical Endocrinology) Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5723-6741; **Feshenko Natalia S.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of General surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6137-3308; **Zakhareenko Aleksandr A.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology, Head of the Department of Oncological Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8514-5377; **Yaitsky Nikolai A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2020-0371.