

ПАПИЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С АНГИОИНВАЗИЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© А.В. Золотухо^{1,2*}, А.А. Успенская¹, Р.А. Черников^{1,2}, И.В. Слепцов^{1,2}, В.П. Говорущкина^{1,2}, И.М. Фельдшеров²

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

²Кафедра эндокринной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространенной формой дифференцированного рака щитовидной железы и, как правило, сопровождается индолентным течением. Роль способности к ангиоинвазии и ее влияние на прогноз при ПРЩЖ до сих пор остаются неопределенными. Авторы провели электронный поиск публикаций в базе данных PubMed. При многофакторном анализе в ряде исследований ангиоинвазивность перестает быть самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза. Существование противоречивых данных о прогностической роли ангиоинвазивности при ПРЩЖ может объясняться трудностью дифференцировки между инвазией в кровеносные и лимфатические сосуды и использованием разных критериев истинной ангиоинвазии при морфологическом исследовании операционного материала. Данные литературы о прогностической роли протяженности инвазии в кровеносные сосуды при ПРЩЖ ограничены единичными работами и не позволяют сделать выводы о каком-либо пороговом значении для стратификации риска рецидива. При исследовании образований больших размеров особую актуальность приобретает проблема зависимости числа выявленных очагов инвазии от количества исследованных срезов опухоли. Проблема прогностической ценности ангиоинвазивности как фактора риска рецидива и прогрессирования ПРЩЖ и основы для выбора более агрессивной тактики лечения требует дальнейшего исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: папиллярная карцинома щитовидной железы; ангиоинвазия; сосудистая инвазия.

PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH ANGIOINVASION: A LITERATURE REVIEW

© Anna V. Zolotoukho^{1,2*}, Anna A. Uspenskaya¹, Roman A. Chernikov^{1,2}, Ilya V. Sleptsov^{1,2}, Valeriya P. Govorushkina^{1,2}, Igor M. Fel'dsherov²

¹Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia

²Department of endocrine surgery, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common form of differentiated thyroid cancer and it is generally characterized by an indolent course. The role of the ability to invade blood vessels and its impact on the prognosis in PTC remain uncertain. The authors conducted an electronic search of publications within the PubMed database. A number of studies demonstrate angioinvasion ceasing to be an independent factor of poor prognosis upon multivariate analysis. The existence of conflicting data on the prognostic role of angioinvasion in PTC may be explained by the difficulty in differentiating between blood vessel and lymphatic vessel invasion, as well as by the use of different criteria for true angioinvasion during morphological examination of surgical specimens. Literature data on the prognostic role of the extent of blood vessel invasion in PTC are limited to a few studies and do not allow for conclusions to be drawn regarding any threshold value for risk of recurrence stratification. When examining tumors of larger size, the dependence of the number of detected invasion foci on the number of examined tumor sections becomes particularly relevant. The issue of the prognostic value of angioinvasion as a risk factor for recurrence and progression of PTC, and as a possible basis for choosing more aggressive treatment tactics, requires further investigation.

KEYWORDS: papillary thyroid carcinoma; angioinvasion; vascular invasion.

ВВЕДЕНИЕ

Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространенной формой дифференцированного рака щитовидной железы, и, как правило, сопровождается индолентным течением и высокими показателями выживаемости. Известно, что для ПРЩЖ характерно преимущественно лимфогенное метастазирование, ангиоинвазия же выявляется чаще

в случае фолликулярной карциномы щитовидной железы (ФРЩЖ) [1]. Частота выявления инвазии в кровеносные сосуды у пациентов с ПРЩЖ составляет, по разным данным, от 2,5 до 34% [2, 3]. Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации, тактика ведения пациента с ПРЩЖ определяется в соответствии с определенным в ходе диагностики и лечения риском рецидива заболевания [4]. Система стратификации риска рецидива дифференцированного рака щитовидной железы

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



(ДРЩЖ) Американской тиреоидной ассоциации была впервые предложена в 2009 г. и с тех пор претерпела ряд изменений, однако инвазия ПРЩЖ в кровеносные сосуды остается неизменным признаком, характерным для опухолей с промежуточным риском рецидива [4, 5, 6]. В то время, как в случае фолликулярного рака щитовидной железы (ФРЩЖ), ангиоинвазивность является известным фактором неблагоприятного прогноза [1, 7], ее роль в течении ПРЩЖ до сих пор остается неоднозначной. Цель данного обзора — систематизировать существующие данные литературы о прогностическом значении и проблемах диагностики ангиоинвазивности при ПРЩЖ.

МЕТОДИКА ПОИСКА И ОТБОРА ПУБЛИКАЦИЙ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ОБЗОР

В обзорной рукописи были использованы научные публикации из международной базы данных PubMed. Поиск проведен в период с января по апрель 2025 г. В процедуре поиска были использованы фильтры: дата публикации с 2000 г. по настоящее время; ключевые слова и поисковые запросы: *angioinvasion*, *blood vessel invasion*, *vascular invasion*, *vascular invasion foci*, *angioinvasion foci*, *angioinvasion markers*, в сочетании с *papillary thyroid cancer* или *PTC*. Публикации, идентифицированные при поиске по ключевым словам "*vascular invasion*" без уточнения в тексте типа инвазированных сосудов (кровеносных или лимфатических), из анализа исключались.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНГИОИНВАЗИВНОСТИ

Известно, что способность к ангиоинвазии играет важную роль в процессе диссеминации злокачественных новообразований. В связи с этим закономерен вопрос о взаимосвязи ангиоинвазивности с выявлением отдаленных метастазов, а также с изменением показателей выживаемости без отдаленного рецидива (*distant recurrence-free survival*, DRFS) у пациентов с ПРЩЖ. Ассоциация ангиоинвазивности с худшими показателями DRFS при ПРЩЖ описана в исследовании типа «случай-контроль» Cao J. и соавт. [2]. Ангиоинвазивность зарегистрирована у 2,5% или 103/4061 пациентов с ПРЩЖ. Контрольная группа включала 309 пациентов и была сопоставимой по возрасту, полу, морфологическим подтипам, стадии TNM и продолжительности наблюдения. При многофакторном анализе ангиоинвазивность была независимым предиктором худших показателей DRFS, однако не влияла на показатели выживаемости без регионарного рецидива (*regional recurrence free survival*, RRFs) или выживаемости, зависящей от заболевания (*disease specific survival*, DSS) [2].

Корреляция ангиоинвазивности с выявлением отдаленных метастазов на момент первичной диагностики ПРЩЖ была продемонстрирована Xu B. и соавт [8]. Наличие ангиоинвазии регистрировалось чаще в случае фолликулярного варианта ПРЩЖ, коррелировало с большим размером опухоли, более высокой стадией pT по AJCC TNM, отсутствием метастазов в регионарные лимфатические узлы. При мультифакторном анализе ангиоинвазивность являлась единственным независимым

фактором, ассоциированным с выявлением синхронных отдаленных метастазов (OR 18,914, 95% доверительный интервал = 1,909–187,390, $p=0,012$) [8]. Корреляция ангиоинвазивности с выявлением отдаленных метастазов также была описана ранее Mai K.T. и соавт. [9].

Более низкая безрецидивная выживаемость описана в работе Nishida T. и соавт. [3], однако важным отличием и ограничением последней является отсутствие разграничений между инвазией в лимфатические и кровеносные сосуды. При анализе клинико-морфологических характеристик и показателей общей и безрецидивной выживаемости авторы объединили в группу сосудистой инвазии пациентов с инвазией в кровеносные сосуды ($n=29$), с инвазией в лимфатические сосуды ($n=29$) и пациентов с инвазией в кровеносные и лимфатические сосуды ($n=62$). Подобное решение авторы обосновали трудностью убедительного различия двух типов сосудов при морфологическом исследовании, а также превалированием одновременной инвазии в оба типа сосудов [3]. Другим ограничением является включение в единую выборку пациентов с ПРЩЖ и ФРЩЖ — двух форм рака щитовидной железы с отличными молекулярно-генетическими механизмами возникновения, клинико-морфологическими характеристиками, течением и прогнозами. Таким образом, заключение авторов о более низкой безрецидивной выживаемости среди пациентов с ДРЩЖ с сосудистой инвазией не позволяет делать убедительные выводы о неблагоприятной прогностической роли ангиоинвазивности при ПРЩЖ [3].

Ряд авторов описывают отсутствие самостоятельной прогностической значимости ангиоинвазивности при ПРЩЖ. Так, например, в сплошном когортном исследовании Falvo L. и соавт. [1], несмотря на более высокую смертность в группе ПРЩЖ с ангиоинвазией (7,7% против 0,6%, $p<0,001$), при многофакторном анализе ангиоинвазивность не являлась самостоятельным фактором, ухудшающим общую выживаемость, однако обрела значимость при сочетании с размером опухоли более 1,5 см или с гистологическим вариантом «классический ПРЩЖ». Если роль сочетания с большим размером опухоли, как с известным фактором неблагоприятного прогноза, не вызывает вопросов, то сочетание с классическим вариантом ПРЩЖ является находкой, не описанной в иных источниках и может быть связано, в том числе, с размером выборки пациентов с ангиоинвазивным ПРЩЖ ($n=39$) [1].

Ассоциация ангиоинвазивности с размером опухоли, но не ее прогностическая ценность, описана и в других работах [10, 11]. В исследовании Wreesmann V.B. и соавт. ангиоинвазивность коррелировала с размером опухоли более 4 см, наличием отдаленных метастазов и наличием экстратиреоидной инвазии. При многофакторном анализе ангиоинвазивность не являлась независимым предиктором DRFS в отличие от крупного размера опухоли, являющегося известным неблагоприятным фактором [10]. В исследовании Furlan J.C. и соавт. [11] ангиоинвазивные опухоли имели больший размер, чаще поражали лимфатические узлы и чаще сопровождалась экстратиреоидным распространением, однако статистически значимых различий в частоте местного рецидива, стойкого повышения уровня тиреоглобулина или отдаленных метастазов не наблюдалось. Авторами отмечено ухудшение

прогноза ПРЩЖ с ангиоинвазией. В то же время в качестве критериев неблагоприятного прогноза обозначены не рецидив или смерть от заболевания, а стадия опухоли по AJCC TNM, а также суммарный балл по шкалам MACIS (metastasis, age, completion of resection, local invasion, tumor size) или AMES (age, distant metastasis, tumor extent, tumor size). Представленные системы (AJCC TNM, MACIS, AMES) включают критерий размера опухоли в определение стадии или суммарного балла [11]. Принимая во внимание корреляцию ангиоинвазивности с большим размером опухоли, нельзя исключить самостоятельное влияние фактора размера на определение более высокой стадии по TNM или более высокого балла по представленным шкалам. Таким образом, при анализе данной работы [11] не представляется возможным сделать убедительные выводы о самостоятельной прогностической роли именно ангиоинвазивности при ПРЩЖ.

В исследовании Lang B.H. и соавт., несмотря на выявленную корреляцию между ангиоинвазивностью и неполным ответом на терапию (biochemically incomplete или indeterminate response) у пациентов с ПРЩЖ, прооперированных в объеме тотальной тиреоидэктомии с последующей радиойодтерапии (РЙТ), при многофакторном анализе ангиоинвазивность не являлась самостоятельным предиктором неполного ответа на терапию [12]. Wagner K. и соавт. описывают отсутствие самостоятельной прогностической ценности данного свойства опухоли и объединяют в единый исследуемый фактор риска инвазию в кровеносные и лимфатические сосуды, оценивая при этом роль т.н. лимфоваскулярной инвазии [13]. Puga F.M. и соавт. также объединяют инвазию в лимфатические и кровеносные сосуды, описывая отсутствие различий в частоте рецидива или персистенции при наличии лимфоваскулярной инвазии в общей выборке, но более высокую частоту рецидива при наличии лимфоваскулярной инвазии в подгруппе пациентов, не получавших РЙТ [14].

Существующие метаанализы на тему ПРЩЖ с сосудистой инвазией имеют общее ограничение — отсутствие отдельного анализа данных пациентов с инвазией в кровеносные сосуды и пациентов с инвазией в лимфатические сосуды. Среди таких работ — анализ Vuong H.G. и соавт., охватывающий 26 исследований и 11 961 пациента с ДРЩЖ, включая 8 834 случаев ПРЩЖ, демонстрирующий увеличение риска развития отдаленного или местно-регионарного рецидива у пациентов с ПРЩЖ с сосудистой инвазией (без уточнения типа сосудов) при отсутствии связи с риском персистенции в данной группе пациентов [15]. В другом метаанализе Vuong H.G. и соавт., охватившем данные 5 исследований и 883 пациентов с ПРЩЖ, также продемонстрирована связь сосудистой инвазии (без уточнения) с выявлением отдаленных метастазов [16]. Таким образом, существующие метаанализы не позволяют сделать выводы о прогностической роли ангиоинвазивности при ПРЩЖ.

ЗНАЧЕНИЕ ПРОТЯЖЕННОСТИ АНГИОИНВАЗИИ

Согласно действующим рекомендациями ВОЗ, количество очагов инвазии является обязательным исследуемым параметром при морфологическом исследовании ангиоинвазивных фолликулярных и онкоцитарных кар-

цином [17, 18]. Четыре очага ангиоинвазии — значение, установленное эмпирически [19] — используется как пороговое значение для разделения опухолей с ограниченной инвазией, имеющих более благоприятный прогноз, и опухолей с распространенной сосудистой инвазией. В то же время вопрос о роли количества очагов инвазии в стратификации риска при ПРЩЖ остается неразрешенным.

В исследовании типа «случай-контроль» Ragazzi M. и соавт. [19] сравнили клинко-морфологические характеристики пациентов с синхронными или метасинхронными отдаленными метастазами (M1) и пациентов без отдаленных метастазов (M0). Ангиоинвазивность регистрировалась чаще в группе M1 (68% против 32,7%, $p < 0,001$) наряду с митотической активностью и очагами некроза — известными признаками агрессивной природы злокачественной опухоли. Количество очагов инвазии варьировало от 0 до 21 с медианой 3 у пациентов с отдаленными метастазами и от 0 до 31, медиана 0, у пациентов группы M0. В качестве порогового значения как предиктора синхронных или метасинхронных отдаленных метастазов авторы описали значение 5 или более очагов инвазии (AUC 0,75) с чувствительностью 36,2%, специфичностью 91,7%, положительной прогностической ценностью 11,8% и отрицательной прогностической ценностью 97,9%. При использовании более высокого порогового значения страдала чувствительность, при использовании менее высокого — специфичность [19]. Таким образом, можно предположить, что пациенты с ПРЩЖ с единичными очагами ангиоинвазии в отсутствие иных неблагоприятных факторов могут рассматриваться как пациенты с относительно низким риском отдаленного рецидива заболевания, что позволяет воздержаться от применения агрессивных тактик лечения. Однако данная работа не позволяет делать выводы в отношении пациентов с распространенной инвазией.

В своем исследовании Wreesmann V.B. и соавт., руководствуясь пороговым значением количества очагов, описанным для других форм РЩЖ [10], разделили 47 пациентов с ангиоинвазивным ПРЩЖ на группы очаговой инвазии с количеством очагов менее четырех, и распространенной инвазии — с четырьмя и более очагами. Протяженность ангиоинвазии не ассоциировалась с иными клинко-патологическими характеристиками опухоли, а также не влияла на безрецидивную или общую выживаемость. Сами авторы объясняют отсутствие прогностической значимости малой выборкой пациентов с распространенной инвазией ($n=12$), однако нельзя исключить и влияние выбора порогового значения для определения значимости (4 очага инвазии) [10]. В исследовании Xu B. и соавт. [20] распространенная (четыре и более очагов), но не очаговая, ангиоинвазия была независимым предиктором более низкой безрецидивной выживаемости, однако при анализе отдаленных результатов лечения пациенты с папиллярным, фолликулярным и гюртлеклеточным РЩЖ оценивались как единая выборка.

Таким образом, данные литературы о прогностической роли количества очагов ангиоинвазии ограничены единичными работами, и проблема определения порогового значения в стратификации риска требует дальнейшего изучения.

ПРОБЛЕМА МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АНГИОИНВАЗИИ

Различие данных литературы о частоте выявления ангиоинвазивности и ее прогностической роли может объясняться рядом факторов, связанных с проблемами морфологической диагностики ангиоинвазии. Так, Mete O. и Asa S.L. подчеркивают важность применения при световой микроскопии т.н. жестких критериев в определении наличия факта сосудистой инвазии и объясняют различие данных о роли сосудистой инвазии в определении прогноза использованием разных критериев при морфологической оценке опухоли [21]. Сами авторы обнаружили ангиоинвазивность в 2% случаев в выборке из 3841 пациента, обозначая в качестве жестких критериев инвазию опухолевых клеток в сосудистую стенку и эндотелий и опухолевые клетки с прилежащим тромбом в просвете кровеносного сосуда. В свою очередь, согласно авторам, обнаружение в просвете сосуда опухолевых клеток, не связанных с тромботическими массами, или обнаружение опухолевых клеток в стенке сосуда при наличии неизмененного эндотелия наиболее вероятно являться постбиопсийными или иными артефактами, связанными с механическим воздействием врача на опухоль [21].

Некоторые авторы подчеркивают недостаточность одних лишь морфологических критериев в дифференциальной диагностике инвазии в кровеносные и в лимфатические сосуды. Например, Xu B. и соавт. [8] отмечают важность использования иммуногистохимического исследования на маркеры D2-40, CD31 и ERG [8] в своем анализе сосудистой инвазии в 162 пациентах с ПРЩЖ. В представленной выборке инвазия в лимфатические сосуды была выявлена у 48 пациентов, инвазия в кровеносные сосуды — у 50 пациентов. Положительная реакция эндотелия с D2-40, была получена во всех 48 случаях инвазии в лимфатические сосуды, отрицательная реакция — во всех случаях инвазии в кровеносные сосуды. Положительная реакция с CD31 и ERG была получена в большинстве случаев инвазии в оба типа сосудов и наблюдалась в 94–100% случаев [8].

Нельзя отрицать и потенциальное влияние количества исследованных срезов на выявление наличия и протяженности ангиоинвазии. В ряде описанных выше исследований продемонстрирована корреляция ангиоинвазивности с размером опухоли [10, 11]. В то же время исследование опухоли большего размера требует оценки состояния большей площади поверхности капсулы, что может сопровождаться техническими и логистическими трудностями, влекущими упущение некоторых или всех очагов инвазии. Возможным решением проблемы при анализе ангиоинвазивности как неблагоприятного прогностического фактора является включение в анализ данных количества просмотренных срезов на опухоль и на единицу площади поверхности или объема опухоли [20].

ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНГИОИНВАЗИВНОГО ПРЩЖ

Известно, что окислительный стресс играет немаловажную роль в канцерогенезе [22, 23], в том числе при РЩЖ [23–26]. Ранее была продемонстрирована

корреляция окислительного стресса с агрессивностью ПРЩЖ [26, 27]. Таким образом, клинический интерес представляет возможность неинвазивной диагностики ангиоинвазивного ПРЩЖ путем определения концентраций некоторых маркеров окислительного стресса в сыворотке крови. Исследуя роль таких маркеров в качестве индикаторов ангиоинвазии и метастазирования при ПРЩЖ, Buczyńska A. и соавт. [28] продемонстрировали снижение антиоксидантной способности сыворотки (total antioxidant capacity, TAC) и уровня сиртуина 3 (SIRT3), а также повышение концентрации продуктов окислительного повреждения ДНК/РНК (DNA/RNA oxidative stress damage products, OSDP) и малонового диальдегида (MDA, маркер перекисного окисления липидов) в группе пациентов с ангиоинвазивным ПРЩЖ. Наибольшая прогностическая ценность для выявления ангиоинвазии была продемонстрирована при повышении концентрации DNA/RNA OSDP (AUC=0,71), снижении уровня SIRT3 (AUC=0,70), а также снижении TAC (AUC=0,67) [28]. В другом исследовании Buczyńska A. и соавт. [29] продемонстрированы значимые снижение TAC и повышение уровней 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG, продукт свободнорадикального повреждения ДНК) и сортилина (белка лизосомальной сортировки) в сыворотке крови пациентов с ангиоинвазивным ПРЩЖ. Использование панели из трех маркеров (TAC, 8-OHdG и сортилин) продемонстрировало значение AUC=0,963 в выявлении ангиоинвазии при ПРЩЖ [29].

В настоящее время изучаются и другие вещества, потенциально связанные с агрессивной биологией ПРЩЖ, включая фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) — известный проангиогенный фактор, CD34 (гликопротеин клеточной поверхности, используемый как маркер плотности микрососудов), подоплатин (белок, участвующий в формировании лимфатических сосудов), а также различные формы микроРНК [30–32]. Роль их прогностической ценности в отношении выявления ангиоинвазивных форм ПРЩЖ требует дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе литературы выявлено, что ангиоинвазивность нередко сочетается с другими клинико-морфологическими факторами, часть из которых (например, размер опухоли) имеют самостоятельное неблагоприятное прогностическое значение. Данные о прогностическом значении ангиоинвазивности при ПРЩЖ противоречивы и при многофакторном анализе в ряде исследований неблагоприятная прогностическая роль ангиоинвазивности исчезает. Данное наблюдение может быть обусловлено трудностью дифференцировки между инвазией в кровеносные и в лимфатические сосуды и использованием разных критериев истиной ангиоинвазии при морфологическом исследовании. Общим недостатком ряда исследований является отсутствие отдельного анализа роли инвазии в кровеносные сосуды (т.е. ангиоинвазивности) и инвазии в лимфатические сосуды. Решением проблемы дифференцировки между двумя видами сосудистой инвазии может быть использование иммуногистохимического исследования.

Объединение при анализе результатов лечения пациентов с разными видами РЩЖ в единую выборку также представляется существенным недостатком некоторых исследований.

Данные литературы о прогностической роли протяженности инвазии в кровеносные сосуды при РЩЖ крайне ограничены. Трудность подсчета количества очагов и зависимость выявления и подсчета очагов инвазии от количества исследованных срезов закономерно в некоторой степени связаны с размером опухоли — признака, корреляция которого с наличием ангиоинвазии продемонстрирована в литературе. Вероятность упущения одного или нескольких очагов инвазии будет увеличиваться с увеличением площади поверхности опухолевого узла, что подчеркивает необходимость достаточной полноты морфологического исследования (выполнения достаточного количества срезов) как для диагностики самого наличия ангиоинвазии, так и для исследования прогностической роли протяженности инвазии в будущих работах.

Таким образом, проблема прогностической ценности ангиоинвазивности как фактора риска рецидива и прогрессирования РЩЖ и показания к более агрессивной тактике лечения требует дальнейшего исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Золотуха А.В. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию исследования, получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи; Успенская А.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Черников Р.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Слепцов И.В. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Говорушкина В.П. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Фельдшер И.М. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Falvo L, Catania A, D'Andrea V, et al. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2005;241(4):640-646. doi: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000157317.60536.08>
- Cao J, Hu JL, Chen C, et al. Vascular invasion is an independent prognostic factor for distant recurrence-free survival in papillary thyroid carcinoma: a matched-case comparative study. *J Clin Pathol*. 2016;69(10):872-877. doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203547>
- Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M. The clinicopathological significance of histologic vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg*. 2002;183(1):80-86. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00843-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00843-1)
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>
- Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al. 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2025;35(8):841-985. doi: <https://doi.org/10.1177/10507256251363120>
- Leong D, Gill AJ, Turchini J, et al. The Prognostic Impact of Extent of Vascular Invasion in Follicular Thyroid Carcinoma. *World J Surg*. 2023;47(2):412-420. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06696-6>
- Xu B, Roy D, Serrette R, Ghossein R. Defining angioinvasion and lymphatic invasion in papillary thyroid carcinoma: morphological criteria, utility of D2-40/CD31/ERG immunohistochemistry and correlation with clinicopathological characteristics. *Histopathology*. 2024;85(6):950-958. doi: <https://doi.org/10.1111/his.15285>
- Mai KT, Khanna P, Yazdi HM, et al. Differentiated thyroid carcinomas with vascular invasion: a comparative study of follicular, Hürthle cell and papillary thyroid carcinoma. *Pathology*. 2002;34(3):239-244. doi: <https://doi.org/10.1080/000313020220131291>
- Wreesmann VB, Nixon IJ, Rivera M, et al. Prognostic value of vascular invasion in well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(5):503-508. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0052>
- Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Am Coll Surg*. 2004;198(3):341-348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.012>
- Lang BH, Shek TW, Wan KY. The significance of unrecognized histological high-risk features on response to therapy in papillary thyroid carcinoma measuring 1-4 cm: implications for completion thyroidectomy following lobectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(2):236-242. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13165>
- Wagner K, Abraham E, Tran B, et al. Lymphovascular invasion and risk of recurrence in papillary thyroid carcinoma. *ANZ J Surg*. 2020;90(9):1727-1732. doi: <https://doi.org/10.1111/ans.16202>
- Puga FM, Al Ghuzlan A, Hartl DM, et al. Impact of lymphovascular invasion on otherwise low-risk papillary thyroid carcinomas: a retrospective and observational study. *Endocrine*. 2024;83(1):150-159. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03475-8>
- Vuong HG, Kondo T, Duong UNP, et al. Prognostic impact of vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):207-216. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0260>
- Vuong HG, Duong UNP, Pham TQ, et al. Clinicopathological Risk Factors for Distant Metastasis in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Meta-analysis. *World J Surg*. 2018;42(4):1005-1017. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4206-1>
- Barletta J, Fadda G, Kakudo K, et al. Follicular thyroid carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours: Endocrine and Neuroendocrine Tumours*. 5th ed, vol. 10. International Agency for Research on Cancer; 2022. Updated October 4, 2023. Accessed [April 20, 2025]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>

18. LiVolsi V, Mete O, Baloch ZW, et al. Oncocytic carcinoma of the thyroid. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours: Endocrine and Neuroendocrine Tumours*. 5th ed, vol. 10. International Agency for Research on Cancer; 2022. Updated October 4, 2023. Accessed [April 20, 2025]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>
19. Ragazzi M, Besutti G, Mancuso P, et al. Accuracy of World Health Organisation-grade parameters (necrosis and mitotic activity) and foci of vascular invasion in predicting prognosis of papillary thyroid carcinoma. A case-control validation study. *Histopathology*. 2024;85(1):62-74. doi: <https://doi.org/10.1111/his.15173>
20. Xu B, Wang L, Tuttle RM, et al. Prognostic impact of extent of vascular invasion in low-grade encapsulated follicular cell-derived thyroid carcinomas: a clinicopathologic study of 276 cases. *Hum Pathol*. 2015;46(12):1789-1798. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.08.015>
21. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol*. 2011;24(12):1545-1552. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.119>
22. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020;38(2):167-197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
23. Kościuszko M, Buczyńska A, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. Could Oxidative Stress Play a Role in the Development and Clinical Management of Differentiated Thyroid Cancer?. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3182. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15123182>
24. Ameziane El Hassani R, Buffet C, Leboulleux S, Dupuy C. Oxidative stress in thyroid carcinomas: biological and clinical significance. *EndocrRelat Cancer*. 2019;26(3):R131-R143. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0476>
25. Xing M. Oxidative stress: a new risk factor for thyroid cancer. *EndocrRelat Cancer*. 2012;19(1):C7-C11. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0360>
26. Muzza M, Pogliaghi G, Colombo C, et al. Oxidative Stress Correlates with More Aggressive Features in Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):5857. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14235857>
27. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Rogucki M, et al. Oxidative stress and radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):17126. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96637-5>
28. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Kościuszko M, et al. Clinical significance of oxidative stress markers as angioinvasion and metastasis indicators in papillary thyroid cancer. *Sci Rep*. 2023;13(1):13711. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40898-9>
29. Buczyńska A, Kościuszko M, Sidorkiewicz I et al. Enhancing Angiogenesis Assessment in Papillary Thyroid Cancer Via a Biomarker Panel Involving TAC, 8-OHdG, and Sortilin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(7):1866-1872. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae007>
30. Rogucki M, Buczyńska A, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. The Importance of miRNA in the Diagnosis and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(20):4738. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10204738>
31. Acibucu F, Dökmetaş HS, Tutar Y et al. Correlations between the expression levels of micro-RNA146b, 221, 222 and p27Kip1 protein mRNA and the clinicopathologic parameters in papillary thyroid cancers. *ExpClin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(3):137-143. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1367025>
32. Buczyńska A, Kościuszko M, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. Exploring the clinical utility of angiogenesis markers in papillary thyroid cancer: a literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1261860. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1261860>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Золотуха Анна Викторовна [Anna V. Zolotoukho, MD]**; Россия, 190103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154 [address: 154 Fontanka River Embankment, 190103 SaintPetersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1259-8188>; Researcher ID (WOS): OJT-1407-2025; e-Library SPIN: 5419-8064; e-mail: a.zolotoukho@gmail.com

Успенская Анна Алексеевна [Anna A. Uspenskaya, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8430-6055>; e-Library SPIN: 4703-7727; e-mail: uspenskaya_anna@mail.ru

Черников Роман Анатольевич, д.м.н., профессор [Roman A. Chernikov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021; Scopus Author ID: 57190294900; e-Library SPIN: 7093-1088; e-mail: yaddd@yandex.ru

Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н., профессор [Ilya V. Sleptsov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; Researcher ID (WOS): F-1670-2019; Scopus Author ID: 57216017997; e-Library SPIN: 2481-4331; e-mail: newsurgery@yandex.ru

Говорушкина Валерия Петровна [Valeriia P. Govorushkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7922-9005>; Researcher ID: LJK-3276-2024; Scopus Author ID: 57221932437; e-mail: govorlra@mail.ru

Фельдшеров Игорь Михайлович [Igor M. Feldsherov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1471-9075>; e-mail: fimdoc@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 10.10.2025. Рукопись одобрена: 14.10.2025. Received: 10.10.2025. Accepted: 14.10.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Золотуха А.В., Успенская А.А., Черников Р.А., Слепцов И.В., Говорушкина В.П., Фельдшеров И.М. Папиллярная карцинома щитовидной железы с ангиоинвазией: обзор литературы // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — №4. — С. 22-27. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13035>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Zolotoukho AV, Uspenskaya AA, Chernikov RA, Sleptsov IV, Govorushkina VP, Fel'dsherov IM. Papillary Thyroid Carcinoma with Angiogenesis: a Literature Review. *Endocrine surgery*. 2025;19(4):22-27. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13035>