

ВИЗНАЧЕННЯ УЛЬТРАЗВУКОВИХ ОЗНАК ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЯК ПРЕДИКТОРІВ МІСЦЕВОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ*

Ліщинський П. О.^{1,2}, Товкай О. А.¹, Земсков С. В.², Паламарчук В. О.¹, Дронов О. І.²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна;

² НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
endosurg88@ukr.net

Папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) є найпоширенішим злоякісним утворенням щитоподібної залози (ЩЗ), і хоча ПРЩЗ має чудовий прогноз, метастази в центральні лімфатичні вузли не є рідкістю [1]. У поточні роки глобальна поширеність раку ЩЗ стрімко зростає. ПРЩЗ є найбільш розповсюдженим типом раку ЩЗ, що становить близько 85% раків ЩЗ і становить 1% всіх злоякісних пухлин людини [2].

Не дивлячись на високу 5-річну виживаність, при благополучному прогнозі ПРЩЗ, який зазвичай може досягати 99%, велика частка пацієнтів з ПРЩЗ страждає від метастазування в шийні лімфатичні вузли (ЛВ). Навіть у пацієнтів із клінічно не враженими лімфатичними вузлами час-

тота метастазування в шийні лімфатичні вузли коливається від 20–50% за даними різних авторів [2]. Центральні шийні лімфатичні вузли за ПРЩЗ з діаметром менше 1 см часто клінічно не визначаються [3]. Метастази в лімфатичні вузли є важливим фактором для обрання тактики лікування та прогнозу у пацієнтів з раком ЩЗ [4].

Зменшення випадків гіпердіагностики та агресивної лікувальної тактики папілярної карциноми щитоподібної залози є клінічно актуальним і важливим [5]. Профілактична центральна лімфодисекція шиї у пацієнтів без клінічно виявлених метастазів, за даними деяких авторів, залишається суперечливою, а прогностичні фактори метастазування в центральні лім-

* Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин: «Ризик-орієнтоване хірургічне лікування новоутворень щитоподібної залози та прищитоподібних залоз» (державний реєстраційний № 0120U000219).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують відповідальність за все, що опубліковано в статті, а також відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Окрему подяку висловлюємо старшому науковому співробітнику відділу інформаційно-комп'ютерних технологій Національного інституту фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України, Куцу Володимирі Васильовичу за сприяння у проведенні дослідження.

Рукопис надійшов до редакції 15.07.2022.

фатичні вузли у пацієнтів з ПРЩЗ недовідно чітко визначені [6].

Досі не існує єдиних професійних рекомендацій щодо лімфодисекції шиї, і чи потрібна профілактична шийна лімфодисекція. Група центральних ЛВ шиї вважається найбільш поширеним місцем метастазування ПРЩЗ, і у рекомендаціях Американської асоціації щитоподібної залози (АТА) вказується, що застосовувати профілактичну дисекцію центральних ЛВ доцільно, особливо для пацієнтів із первинними пухлинами категорії Т3 або Т4, та в той самий час АТА не рекомендує застосовувати профілактичну латеральну лімфодисекцію шиї. Деякі вчені вважають, що лише профілактична дисекція центральних шийних ЛВ при карциномі ЩЗ може збільшити ризик ускладнень і має слабкий зв'язок із покращенням виживаності [2]. В той же час, китайські та японські дослідники рекомендують проводити профілактичну центральну лімфодисекцію шиї з належним захистом прищитоподібних залоз та поворотного гортанного нерва [7]. Згідно з попередніми дослідженнями, у пацієнтів з ПРЩЗ, як правило, були виявлені предиктори метастазування в ЛВ, які поділяються на три основні категорії: демо-

графічні, ультразвукові та патологічні характеристики [8].

Загалом було проведено багато досліджень, що виявляли клінічні та патологічні фактори, які можуть підвищувати ризик метастазування у центральні ЛВ шиї у пацієнтів з ПРЩЗ без клінічно значимих метастазів у ЛВ шиї, але результати були суперечливими [9]. Щоб покращити способи виявлення метастазів у центральні лімфатичні вузли ПРЩЗ, дослідники все частіше намагалися передбачити метастази за клініко-патологічними та ультразвуковими характеристиками первинної пухлини ПРЩЗ або папілярної мікрокарциноми. Однак показники, що використовувались в минулих дослідженнях, були переважно поопераційними гістопатологічними характеристиками [10]. Тому стає все більш важливим виявити саме передопераційні ультразвукові ознаки пухлини ПРЩЗ що можуть слугувати предикторами регіонарного метастазування з метою подальшого визначення тактики лікування.

Мета — визначити ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози, які можуть бути предикторами місцевого метастазування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективне когортне моноцентрове дослідження, у якому оцінювались ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози, що можуть слугувати предикторами підвищеного ризику метастазування. Опрацьовано дані 301 пацієнта, прооперованого з приводу папілярного раку щитоподібної залози в об'ємах тиреоїдектомії або гемітиреоїдектомії з центральною лімфодисекцією шиї в період з січня 2018 по грудень 2020 років. Всі процедури, проведені в дослідженнях із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам установ з клінічної практики та узгоджені з Гельсінською декларацією 1964 року, з поправками. Пацієнти/батьки або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури.

Усі хворі на момент операції мали клінічні ознаки низького ризику рецидиву захворювання. До основної групи відібрано 117 хворих (22 чоловіків, 95 жінок) — пацієнти, у яких виявлено метастази у ЛВ шиї на патогістологічному дослідженні (ПГД). До групи контролю відібрано 184 пацієнта (24 чоловіки, 160 жінок) — хворі без ознак метастазів за результатами ПГД. Середній вік пацієнтів основної групи — 39 років (min 5, max 81). Середній вік хворих групи контролю — 46 років (min 12, max 81). Частка пацієнтів з виявленими метастазами за результатами ПГД сягала 38,9%.

Для проведення аналізу враховувались такі ультразвукові (УЗ) ознаки пухлини:

- 1) субкапсулярне розташування;
- 2) розмір;
- 3) нерівність меж;
- 4) нечіткість меж;

- 5) фіброзні зміни;
- 6) наявність ділянок кальцифікації (мікрокальцифікати);
- 7) наявність кістоподібної дегенерації;
- 8) неоднорідна ехоструктура.

Пацієнти з макрокальцифікатами пухлини у наших умовах під час ультразвукового дослідження (УЗД) виявляються лише приблизно у 10% випадках, тому до уваги бралися пацієнти тільки з мікрокальцифікатами.

Критерії відбору пацієнтів:

- 1) відсутність операцій в ділянці шиї у анамнезі;
- 2) цитологічно підтверджений папілярний рак щитоподібної залози на доопераційному етапі;
- 3) УЗД ШЦЗ виконувались лінійним датчиком;
- 4) пацієнти лише з одним фокусом ПРЩЗ за даними ПГД, оскільки необхідно було чітко визначити які УЗД-характеристики пухлини ПРЩЗ є предик-

торами метастазування, а при багатофокусному ураженні визначити, з якого фокусу відбулось метастазування, неможливо.

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

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою спеціалізованої статистичної програми StatPlus Pro v.7 (AnalystSoft Inc.) та статистичних калькуляторів VassarStats (VassarStats: Web Site for Statistical Computation, <http://vassarstats.net/>) та MedCalc (MedCalc Software Ltd., <https://www.medcalc.org/calc/index.php>). Порівняння часток виконувалось із застосуванням кутового перетворення Фішера. При виконанні розрахунків значущості окремих тестів, сили зв'язку, відношень шансів та відповідних операційних характеристик використовували критерій хі-квадрат з поправкою Йейтса та V-критерій Крамера; довірчий інтервал визначали за методом Уїлка. При

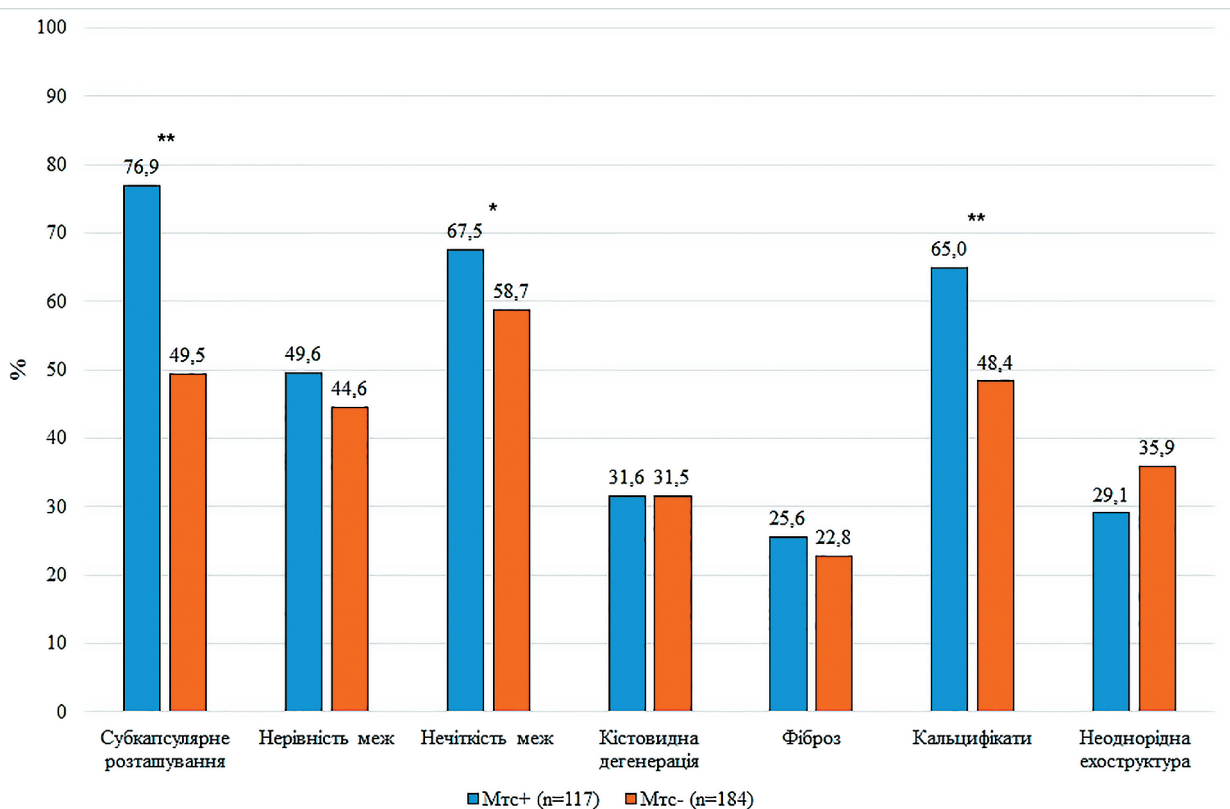


Рис. 1. Порівняльний аналіз частоти зустрічальності кожної з ознак у групах хворих з метастазами (117 осіб) і без (184 особи).

Примітки:

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

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

проведенні ROC-аналізу визначення площі під ROC-кривою з відповідними довір-

чими інтервалами виконували за методом DeLong.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз наявності і сили зв'язку між проявами ультразвукових ознак ПРЩЗ та наявністю або відсутністю метастазів (табл.1).

Крім того, проведено порівняльний аналіз частоти зустрічальності кожної з ознак у групах хворих з метастазами (117 осіб) і без (184 особи). Результати наведені на діаграмі (рис. 1).

З метою перевірки гіпотези про наявність зв'язку між розміром і виявленням метастазів було проведено ROC-аналіз. Його результати підтверджують наявність такого зв'язку (рис. 2, рис. 3, табл. 2).

Негативний результат тесту є більш інформативним, ніж позитивний.

Отже, такі ультразвукові ознаки ПРЩЗ, як субкапсулярне розташування пухлини та наявність кальцифікатів, має зв'язок з наявністю регіонарних метастазів ($P < 0,01$) (див. табл. 1). Крім перерахованих ознак, значуща різниця у частоті зустрічальності виявлена також для УЗ-ознаки «нечіткість меж» пухлини ПРЩЗ ($P < 0,05$) (див. рис. 1).

Такі ознаки, як «нерівність меж», «кістоподібна дегенерація», «фіброз» та «неоднорідна ехоструктура» пухлини на УЗД, за нашими даними, не мають зв'язку з ре-

Таблиця 1

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

Показник	Кількість спостережень				χ^2	P	Cramer's V
Субкапсулярне розташування	TP	90	91	FP	21,38	< 0,0001	0,2735
	FN	27	93	TN			
Нерівність меж	TP	58	82	FP	0,53	0,4866	0,0489
	FN	59	102	TN			
Нечіткість меж	TP	79	108	FP	2,01	0,1563	0,0887
	FN	38	76	TN			
Кістоподібна дегенерація	TP	37	58	FP	0,01	0,9203	0
	FN	80	126	TN			
Фіброз	TP	30	42	FP	0,18	0,6714	0,0321
	FN	87	142	TN			
Наявність ділянок кальцифікації	TP	76	89	FP	7,29	0,0069	0,1625
	FN	41	95	TN			
Неоднорідна ехоструктура	TP	34	66	FP	1,20	0,2733	0,0704
	FN	83	118	TN			

Примітки:

TP (true positive) — істинно позитивний результат: УЗД-ознака наявна, наявність метастазів також була підтверджена;

FP (false positive) — хибно позитивний результат: УЗД-ознака наявна, але метастази не були виявлені;

TN (true negative) — істинно негативний результат: УЗД-ознака була відсутня, метастази не були виявлені;

FN (false negative) — хибно негативний результат: УЗД-ознака відсутня, але метастази були виявлені;

P — рівень значущості;

Cramer's V — V-критерій Крамера.

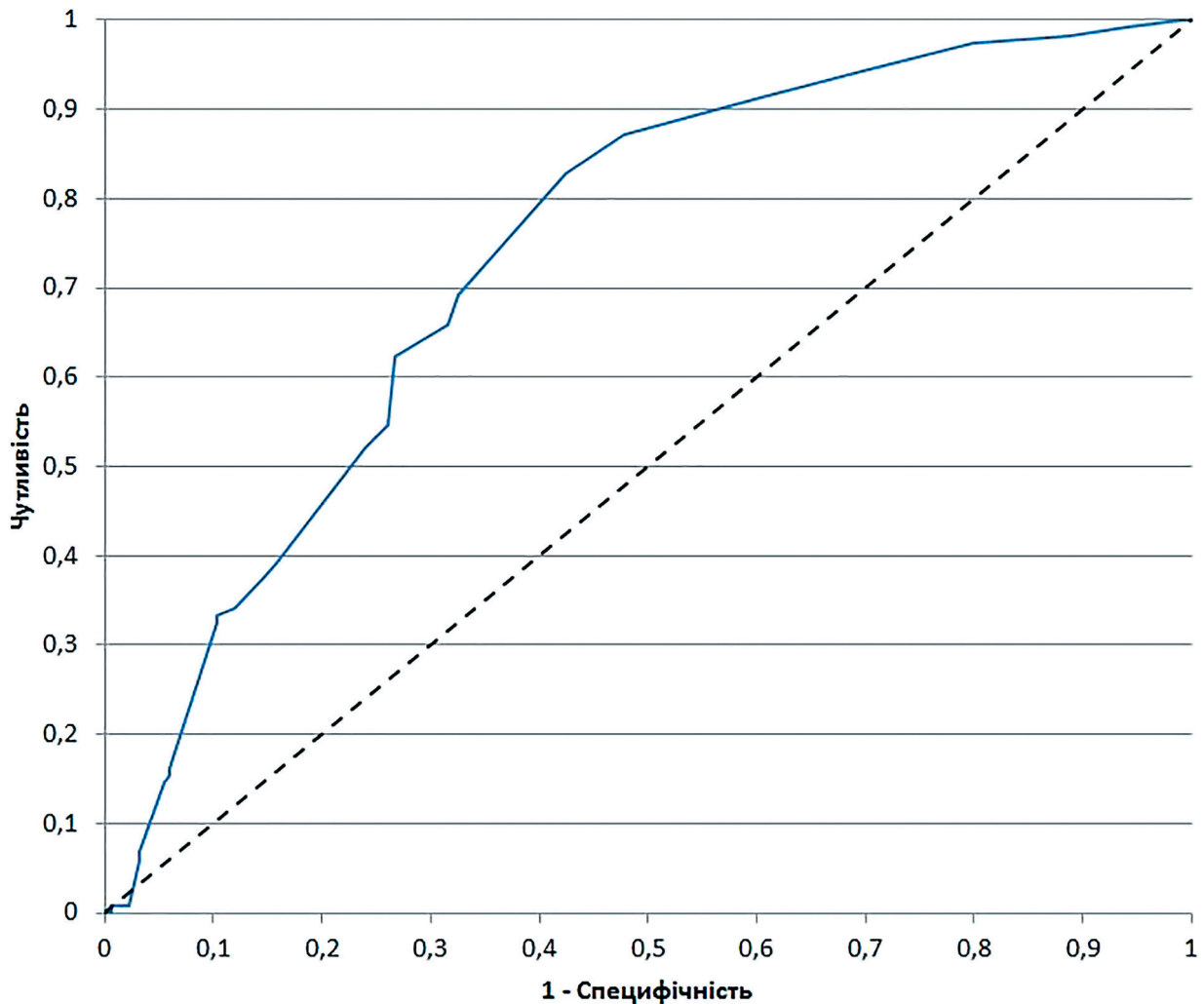


Рис. 2. ROC-крива, яка характеризує зв'язок розміру пухлини папілярного раку щитоподібної залози з наявністю метастазів.

Таблиця 2

**Основні операційні характеристики тесту
для прогнозування наявності метастазів на основі розмірів**

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

гіонарним метастазування ПРЩЗ (див. табл. 1).

Також виявлено зв'язок розміру пухлини з наявністю метастазів ПРЩЗ. За результатами ROC-аналізу, величина площі під кривою (AUC), визначена за методом DeLong, дорівнює 0,740 (95% ДІ: 0,684–0,795), що відповідає середній якості тесту (див.

рис. 2). Коефіцієнт Юдена J становить 0,405. При обиранні точки відсікання ≥ 10 мм забезпечується чутливість тесту 0,829 (або 82,9%) при специфічності 0,576 (57,6%) (див. рис. 3, табл. 2).

Згідно результатів наших попередніх досліджень, вірогідність виявлення на УЗД метастазів в лімфатичні вузли 6 групи

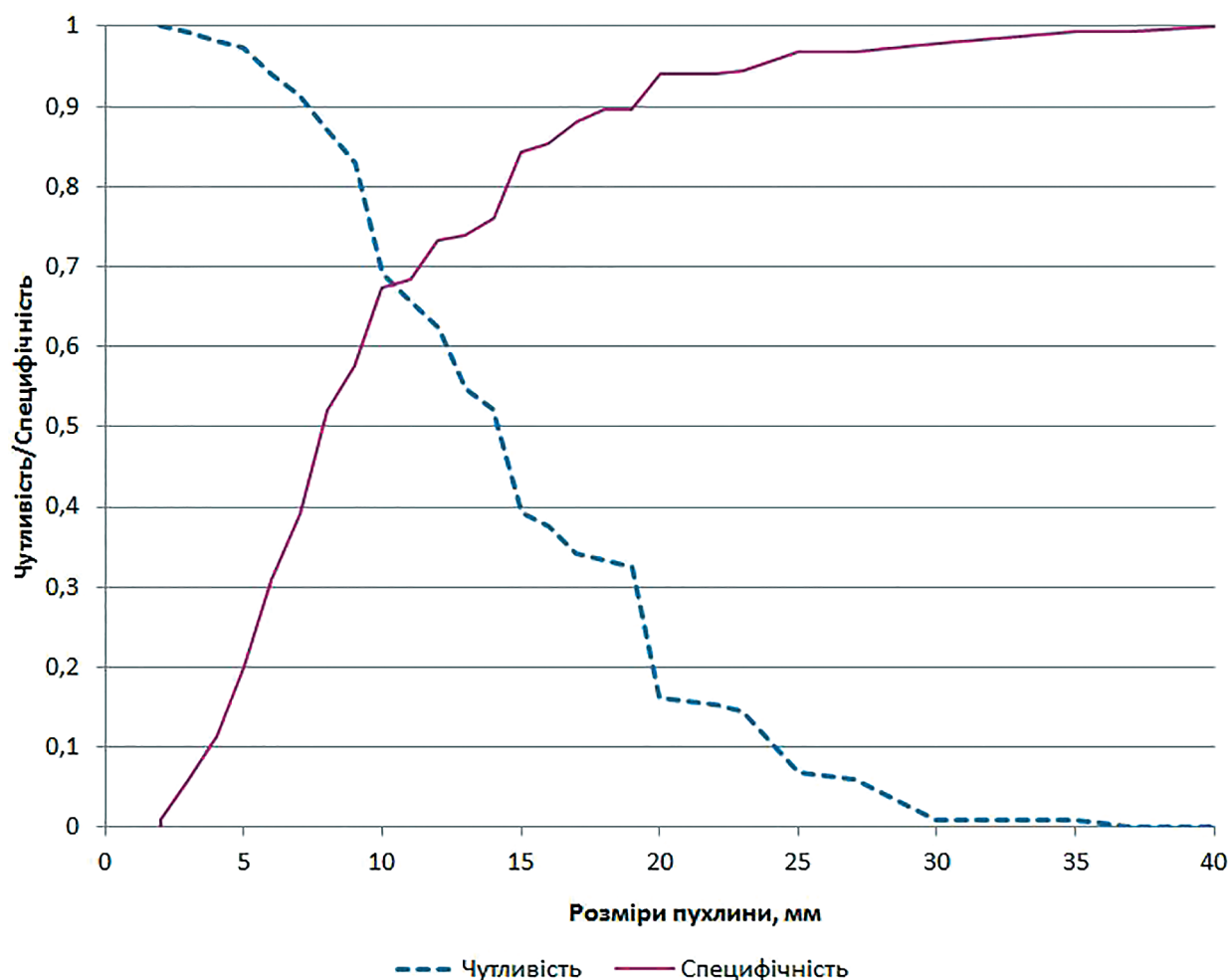


Рис. 3. Графік чутливості та специфічності.

до 0,6 см становить 47%, а вірогідність виявлення метастазів більше 1,2 см — 95%. Оскільки у цьому дослідженні на доопераційному етапі не було достовірних УЗД-даних за наявності метастазів, то розміри виявлених метастазів інтраопераційно у 95% випадках були до 1,2 см [11]. Так, за даними літератури, передопераційне УЗД демонструє погану чутливість у діагностиці метастазів у центральні шийні ЛВ і хорошу діагностичну ефективність для метастазів у латеральні групи ЛВ [12].

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

лини більше 1,0 см, нечіткість меж, наявність кальцифікатів та субкапсулярне розташування пухлини пов'язані з підвищеним ризиком регіонарного метастазування ПРЩЗ, що корелює з результатами досліджень закордонних авторів.

Так, за даними авторів з Китаю, мікрокальцифікація та неправильна форма є предикторами метастазування у пацієнтів з ПРЩЗ [4]. Згідно даних інших науковців з Китаю, ПРЩЗ з метастазами в лімфатичні вузли зазвичай має складну УЗ-картину, гомогенність задньої ділянки, макрокальцифікацію або множинну кальцифікацію [5].

Результати досліджень науковців, які використовували систему візуалізації, звітності та даних щитоподібної залози (ACR TI-RADS), свідчать про те, що такі ознаки, як кількість пухлин, відсутність чітко визначеного краю, стан лімфатичних вузлів

і кальцифікація краю пухлини на УЗД, вік, стать пацієнта, розмір пухлини та наявність тиреоїдиту Хашимото, значно частіше зустрічається при ПРЩЗ з метастазами в центральні лімфатичні вузли, ніж без метастазів ($P < 0,05$) [8].

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

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

ми метастазування у латеральні шийні ЛВ. Більше того, пухлина з категорією процесу Т3-Т4, екстратиреоїдна інвазія та метастази у центральні шийні ЛВ були значущими факторами, пов'язаними з безрецидивним виживанням [13].

Тема потребує подальшого вивчення. Відносним недоліком даного дослідження можна вважати використання лише ультразвукових ознак пухлини ПРЩЗ без врахування віку, статі хворого, генетичного дослідження пунктату. Але, не дивлячись на це, використовуючи лише УЗ-ознаки ПРЩЗ, можна оцінити наскільки високою є вірогідність регіонарного метастазування, що має цінність для практикуючого хірурга у визначенні радикальності оперативного втручання.

ВИСНОВКИ

1. Наявність кальцифікатів, субкапсулярне розташування, нечіткість контурів пухлини за даними ультразвукового дослідження можуть бути незалежними предикторами метастазування папілярного раку щитоподібної залози.
2. Розмір пухлини папілярного раку щитоподібної залози більше 1,0 см, також можна вважати одним з незалежних предикторів метастазування папілярного раку щитоподібної залози.
3. Нерівність меж, наявність кістоподібної дегенерації, фіброзних змін, неоднорідність ехоструктури пухлини папілярного раку щитоподібної залози за результатами ультразвукового дослідження не можуть бути предикторами метастазування.
4. Перспективним є генетичне дослідження пунктатів пухлини папілярного раку щитоподібної залози для визначення генів, мутація яких пов'язана з підвищеним ризиком метастазування.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Zhang Y, Luo YK, Zhang MB, et al. *Sci Rep* 2017;7(1): 6670. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-07118-7>.
2. Jiang Lh, Yin Kx, Wen Ql, et al. *Sci Rep* 2020;10(710). <http://doi.org/10.1038/s41598-019-55991-1>.
3. Gao X, Luo W, He L, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;12: 789310. <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.789310>.
4. Li F, Pan D, He Y, et al. *BMC Surg* 2020;20(1): 315. <http://doi.org/10.1186/s12893-020-00974-7>.
5. Liu T, Zhou S, Yu J, et al. *Technol Cancer Res Treat*. 2019;18: 1533033819831713. <http://doi.org/10.1177/1533033819831713>.
6. Qu H, Sun GR, Liu Y, He QS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(1): 124-32. <http://doi.org/10.1111/cen.12583>.
7. Zhang L, Ling Y, Zhao Y, et al. *Front Surg* 2021;8: 742328. <http://doi.org/10.3389/fsurg.2021.742328>.
8. Xia E, Chi Y, Jin L, et al. *Am J Transl Res* 2021;13(7): 7695-7704.
9. Liu LS, Liang J, Li JH, et al. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(3): 1327-1338. <http://doi.org/10.1007/s00405-016-4302-0>.
10. Wang Y, Nie F, Wang G, et al. *Cancer Manag Res*. 2021; 13: 3403-3415. <http://doi.org/10.2147/CMAR.S299157>.
11. Tovkai O, Palamarchuk V, Lishchynskyi P. *Klinichna endokrynologija ta endokrynnna hirurgija* 2020;71(3): 7-15. <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-3-7>
12. Zhao H, Li H. *Eur J Radiol* 2019;112: 14-21. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.01.006>.
13. Feng JW, Yang XH, Wu BQ, et al. *Clin Transl Oncol* 2019;21(11): 1482-1491. <http://doi.org/10.1007/s12094-019-02076-0>.

ВИЗНАЧЕННЯ УЛЬТРАЗВУКОВИХ ОЗНАК ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЯК ПРЕДИКТОРІВ МІСЦЕВОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ

Ліщинський П. О.^{1,2}, Товкай О. А.¹, Земсков С. В.²,
Паламарчук В. О.¹, Дронов О. І.²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна;

² НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
endosurg88@ukr.net

Актуальність. Для покращення прогнозу місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози важливо виявити передопераційні ультразвукові ознаки пухлини, як предиктори метастазування. **Мета роботи** — визначити ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози, які можуть бути предикторами місцевого метастазування. **Матеріали і методи.** Проведено ретроспективне когортне моноцентрове дослідження. 301 пацієнт, прооперований з приводу папілярного раку щитоподібної залози з низьким ризиком рецидиву в об'ємах: тиреоїдектомія або гемітиреоїдектомія, центральна лімфодисекція шиї в період з січня 2018 по грудень 2020 років. Основна група: 117 пацієнтів — хворі з метастазами за результатами патогістологічного дослідження. Група контролю: 184 пацієнта — хворі без метастазів. Враховувались такі ультразвукові (УЗ) ознаки пухлини: субкапсулярне розташування, розмір, нерівність меж, нечіткість меж, фіброзні зміни, наявність кальцифікації, наявність кістоподібної дегенерації, неоднорідна ехоструктура. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми StatPlus Pro v.7 (AnalystSoft Inc.) та статистичних калькуляторів VassarStats (VassarStats: Web Site for Statistical Computation, <http://vassarstats.net/>) та MedCalc (MedCalc Software Ltd., <https://www.medcalc.org/calc/index.php>). Порівняння часток виконувалось із застосуванням кутового перетворення Фішера. При виконанні розрахунків значущості окремих тестів, сили зв'язку, відношень шансів та відповідних операційних характеристик використовували критерій хі-квадрат з поправкою Йейтса та V-критерій Крамера; довірчий інтервал визначали за методом Уїлка. Проводили ROC-аналіз із визначенням площі під ROC-кривою з відповідними довірчими інтервалами.

Результати. Такі ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози, як субкапсулярне розташування та наявність кальцифікатів, має зв'язок з наявністю регіонарних метастазів ($P < 0,01$). Крім того, значуща різниця у частоті зустрічальності виявлена також для ультразвукової ознаки «нечіткість меж» ($P < 0,05$). Такі ознаки як «нерівність меж», «кістоподібна дегенерація», «фіброзні зміни» та «неоднорідна ехоструктура» пухлини за даними ультразвукового дослідження, не мають зв'язку з регіонарним метастазування папілярного раку щитоподібної залози. Також виявлено зв'язок розміру пухлини папілярного раку щитоподібної залози з наявністю метастазів. З метою перевірки гіпотези про наявність зв'язку між розміром і виявленням метастазів було проведено ROC-аналіз. Величина площі під кривою (AUC), визначена за методом DeLong, дорівнює 0,740 (95% ДІ: 0,684–0,795), що відповідає середній якості тесту. Коефіцієнт Юдена становить 0,4051. При обиранні точки відсікання ≥ 10 мм забезпечується чутливість тесту 0,829 (або 82,9%) при специфічності 0,576 (57,6%).

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

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

**DETERMINATION OF ULTRASOUND SIGNS
OF PAPILLAR THYROID CANCER AS PREDICTORS OF LOCAL METASTASIS**

**P. O. Lishchynskiy^{1,2}, O. A. Tovkai¹, S. V. Zemskov²,
V. O. Palamarchuk¹, O. I. Dronov²**

*¹Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs
and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine;*

*²O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
endosurg88@ukr.net*

Background. To improve the prognosis of local metastasis of papillary thyroid cancer, it is important to identify preoperative ultrasound signs of the tumor as predictors of metastasis. The purpose of the work is to determine the ultrasound signs of papillary thyroid cancer that can be predictors of local metastasis.

Materials and methods. A retrospective cohort monocentric study was conducted. 301 patients operated on for papillary thyroid cancer with low risk of recurrence in volumes: thyroidectomy or hemithyroidectomy, central lymph node dissection between January 2018 and December 2020. The main group: 117 patients with metastases according to the results of histopathological examination. Control group: 184 patients without metastases. The following ultrasound features of the tumor were taken into account: subcapsular location; size; uneven borders; blurring of boundaries; fibrous changes; the presence of calcification; the presence of cystic degeneration, heterogeneous echostructure. Statistical analysis was performed using StatPlus Pro v.7 (AnalystSoft Inc.) and statistical calculators VassarStats (VassarStats: Web Site for Statistical Computation, <http://vassarstats.net/>) and MedCalc (MedCalc Software Ltd., <https://www.medcalc.org/calc/index.php>). The comparison of particles was performed using Fisher's angular transformation. The chi-square test with Yates' correction and Kramer's V test were used to calculate the significance of individual tests, association strength, odds ratios, and corresponding operational characteristics; the confidence interval was determined by Wilk's method. ROC analysis was performed with determination of the area under the ROC curve with appropriate confidence intervals.

Results. Such ultrasound signs of papillary thyroid cancer as subcapsular location and the presence of calcifications are related to the presence of regional metastases ($p < 0.01$). In addition to the listed signs, a significant difference in the frequency of occurrence was also found for the ultrasound sign «blurred boundaries» ($p < 0.05$). Such signs as «unevenness of borders», «cyst-like degeneration», «fibrosis changes» and «heterogeneous echostructure» of the tumor according to the ultrasound examination are not related to regional metastasis of papillary thyroid cancer. A relationship between the size of the tumor and the presence of metastases of papillary thyroid cancer was also revealed. In order to test the hypothesis that there is a relationship between the size and the detection of metastases, ROC analysis was performed. Results confirm the existence of such a connection. The value of the area under the curve (AUC), determined by the DeLong method, is 0.740 (95% CI: 0.684–0.795), which corresponds to the average quality of the test. Coefficient Youden is 0.4051. When choosing a cut-off point ≥ 10 mm, the sensitivity of the test is 0.829 (or 82.9%) and the specificity is 0.576 (57.6%).

Conclusions. Calcification, subcapsular location, indistinct contours, and tumor size greater than 1.0 cm can be independent predictors of metastasis of papillary thyroid cancer. Uneven contours, cyst-like degeneration, fibrous changes, heterogeneity of the echostructure of the tumor cannot be predictors of metastasis.

Key words: papillary thyroid cancer, risk factors, metastases, prognostic factor.