

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco105514>

# Факторы риска развития рака щитовидной железы

А.Ф. Лазарев, И.М. Захарова, В.Д. Петрова

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой распространённой опухолью среди эндокринных злокачественных новообразований (ЗНО) во всём мире. За последние 20 лет имеет место не только увеличение показателей истинной заболеваемости (не связанной с активной выявляемостью) РЩЖ, но и отсутствие снижения показателей смертности и инвалидности при данной патологии. Выявление причинно-следственных факторов является чрезвычайно важным для клинических и научных целей, т. к. это основное неотложное требование для разработки мероприятий профилактики и ранней диагностики, прогнозирования динамики заболеваемости РЩЖ. В статье приводится обзор известных факторов риска развития РЩЖ с использованием источников зарубежной и отечественной литературы, где предпочтение отдано результатам широкомасштабных научных исследований. В статье представлен широкий спектр причин развития РЩЖ: ионизирующее излучение, генетические факторы, особенности рациона, фоновые заболевания и другие.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы; факторы риска; обзор.

## Для цитирования:

Лазарев А.Ф., Захарова И.М., Петрова В.Д. Факторы риска развития рака щитовидной железы // Российский онкологический журнал. 2021. Т. 26, № 4. С. 129–144. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco105514>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco105514>

# Risk factors for thyroid cancer

Alexandr F. Lazarev, Irina M. Zakharova, Valentina D. Petrova

Altai State Medical University (ASMU), Barnaul, Russian Federation

## ABSTRACT

Thyroid cancer (TC) is the most common tumor among endocrine malignant neoplasms all over the world. Over the past 20 years, there has been not only an increase in the indicators of true morbidity (not associated with active detection) of TC, but also the absence of a decrease in mortality and disability in this pathology. The identification of causal factors is important for clinical and scientific purposes, as it is the main requirement for the development of preventive measures and early diagnosis, forecasting the dynamics of the incidence of TC. The article provides an overview of known risk factors for the development of TC using sources of foreign and domestic literature, where preference is given to the results of large-scale scientific research. The article presents a wide range of causes of the development of TC: ionizing radiation, genetic factors, dietary characteristics, background diseases, and others.

**Keywords:** thyroid cancer; risk factors; review.

## For citation:

Lazarev AF, Zakharova IM, Petrova VD. Risk factors for thyroid cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2021;26(4):129–144. (In Russ).

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco105514>

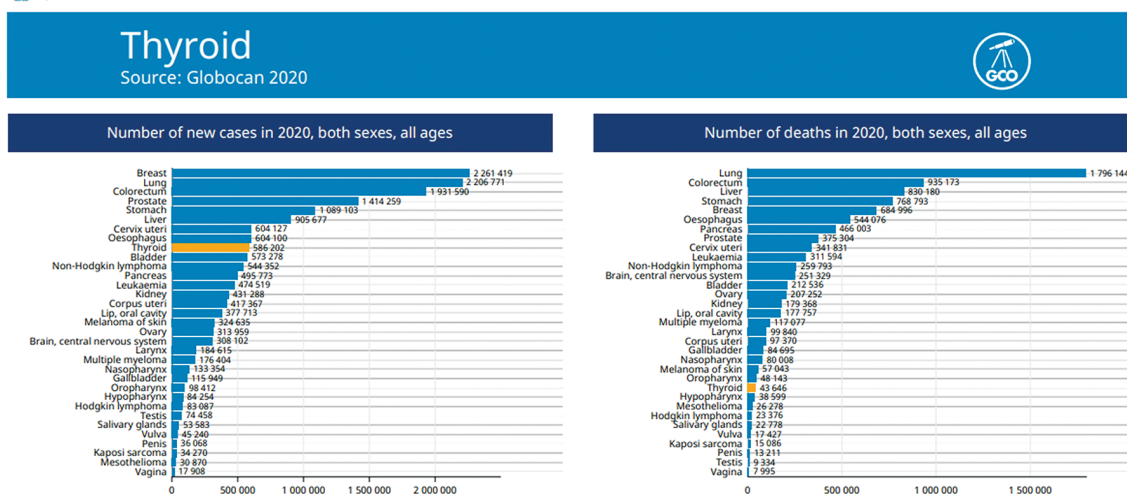
## АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой распространённой опухолью среди эндокринных злокачественных новообразований во всём мире и занимает 75–80% в их структуре [1]. По данным ВОЗ, за последние 20 лет имеет место увеличение показателей заболеваемости РЩЖ на фоне стабильных уровней смертности [1–5]. Учёные *American Thyroid Association* прогнозируют, что к 2030 г. папиллярный РЩЖ может быть по распространённости вторым типом рака у женщин и третьим – у мужчин [6, 7]. Количество впервые выявленных случаев

злокачественных новообразований (ЗНО) щитовидной железы в 2020 г. в мире составило – 586 202, заболеваемость, соответственно, 6,6 на 100 тыс. населения, смертность – 0,43 на 100 тыс. населения [8] (рис. 1).

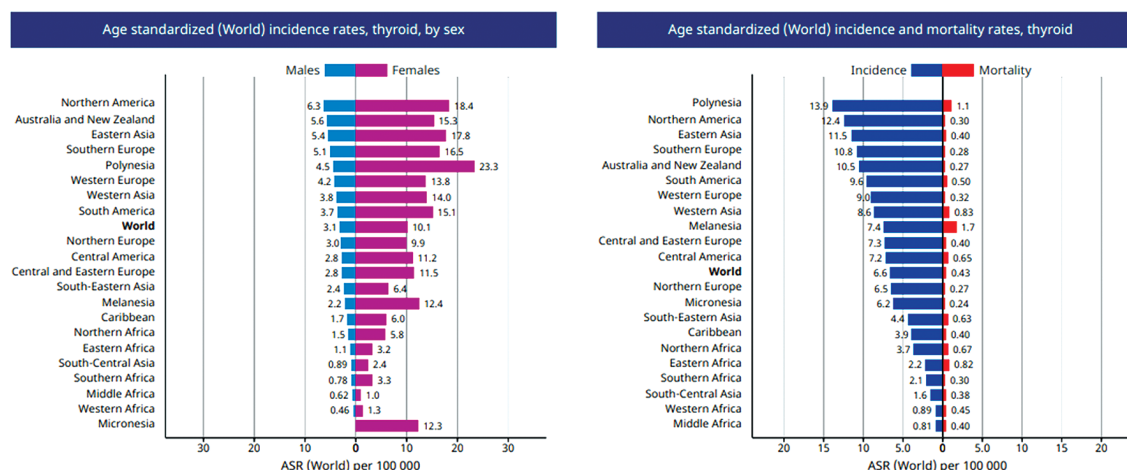
Наиболее высокие показатели заболеваемости РЩЖ в мире у женщин отмечены в Полинезии – 23,3 на 100 тыс. населения (‰, мировой стандарт), Северной Америке – 18,4 ‰, Восточной Азии – 17,8 ‰. У мужчин одни из самых высоких показателей заболеваемости РЩЖ в мире регистрируют в Северной Америке – 6,3 ‰ (рис. 2, 3). В Российской Федерации в 2020 г. стандартизованный показатель заболеваемости РЩЖ у мужчин

International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization



**Рис. 1.** Количество впервые выявленных случаев и число смертей от рака щитовидной железы в мире, 2020. ВОЗ, Globocan, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>.

**Fig. 1.** The number of newly detected cases and the number of deaths from thyroid cancer in the world, 2020. WHO, Globocan, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>.



**Рис. 2.** Заболеваемость раком щитовидной железы в мире у мужчин и женщин, стандартизованные показатели по возрасту, на 100 000 населения, мировой стандарт, 2020 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>.

**Fig. 2.** Incidence of thyroid cancer in the world in men and women, standardized indicators by age, per 100,000 population, world standard, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>.

**Рис. 3.** Заболеваемость и смертность от рака щитовидной железы в мире, стандартизованные показатели по возрасту, на 100 000 населения, мировой стандарт, оба пола, 2020 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>.

**Fig. 3.** Morbidity and mortality from thyroid cancer in the world, standardized indicators by age, per 100,000 population, world standard, both sexes <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>.

составил 2,21 ‰, у женщин – 8,37 ‰. За период 2010–2020 гг. в России уровень заболеваемости ЗНО щитовидной железы у женщин вырос с 6,92 до 8,37 ‰ (39,38%) при ежегодном темпе прироста – 3,24% [9, 10]. Исключение составляет заболеваемость РЩЖ в Кабардино-Балкарской республике, где наблюдается рост заболеваемости среди мужчин [11]. Максимальные уровни заболеваемости фиксируют у женщин в возрасте 15–49 лет, по сравнению с промежутком 50–69 лет – у мужчин. Максимальные уровни смертности от РЩЖ регистрируют в возрасте 70 лет и старше с дальнейшим увеличением уровня данного показателя [10–12]. Ряд авторов считают, что высокие уровни заболеваемости РЩЖ и отсутствие тенденции снижения динамики роста являются вероятным результатом двух сосуществующих процессов: увеличение заболеваемости за счёт выявляемости ЗН вследствие повышения доступности медицинского обслуживания (кажущегося увеличения) [13–17] и роста числа случаев (истинного увеличения) вследствие ещё недостаточно изученных факторов риска развития РЩЖ [1–3]. Вместе с тем, опираясь на следующие факты – выявление большого числа опухолей щитовидной железы крупных размеров, рост показателей смертности, несмотря на более раннее начало специального лечения, изменение в молекулярном профиле РЩЖ, мы можем думать об истинном росте заболеваемости данной патологией [8].

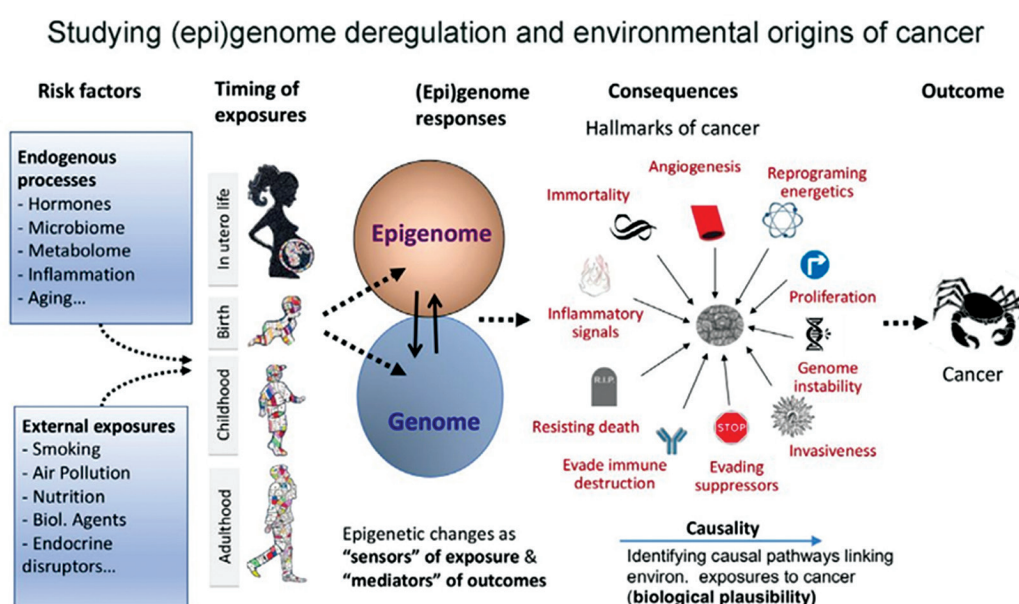
Таким образом, всё вышеизложенное делает чрезвычайно важным изучение влияния причинно-следственных факторов риска развития РЩЖ на организм человека, т. к. является основным неотложным требованием для разработки мероприятий популяционной и индивидуальной профилактики РЩЖ [18].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящий обзор включает сведения, опубликованные в российской и зарубежной профессиональной биомедицинской литературе, полученные путём поиска в сети Internet по базам данных Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Elsevier (<https://www.elsevier.com/>) и Springer (<https://www.springer.com/>). Поступление информации из двух последних источников было обеспечено с помощью академического доступа. Первичный поиск информации включал запросы: [thyroid & cancer &]; [thyroid & cancer & predictor]; [thyroid & diseases & predictor]. Полученные данные о публикациях сведены в единую базу для исключения повторов, на основании изучения резюме публикаций выбраны и изучены полнотекстовые версии статей, впоследствии с проведением анализа публикаций за последние 15 лет. Дальнейший анализ включал выборку в полученном материале результатов наиболее крупных исследований, обзоров и метаанализов как источников достоверной информации, что явилось главным критерием включения соответствующих данных в настоящий литературный обзор.

### Факторы риска

Развитие РЩЖ многогранно и может быть связано как с внешними (экзогенными), так и внутренними (эндогенными) факторами [7] (рис. 4). Немаловажное значение имеет и временной промежуток влияния того или иного фактора [8]. Некоторые учёные отдельно выделяют коморбидные заболевания или синдромы, сопутствующие ЗНО щитовидной железы. Однако точные патофизиологические механизмы развития РЩЖ ещё недостаточно хорошо изучены [1].



**Рис. 4.** Ключевые моменты патогенеза злокачественных новообразований.

**Fig. 4.** Key points of pathogenesis of malignant neoplasms.

К экзогенным факторам возникновения РЩЖ относят ионизирующее излучение – наружное и внутреннее [19], недостаток и избыток алиментарного йода [20], дисбаланс пищевого рациона [15–21], работу, связанную с профессиональными вредностями, особенно с химическими канцерогенами [22]. Нельзя не отметить и тяжёлую психогенную травму, а также патологию сердечно-сосудистой системы, оказывающих подобно вышеуказанным причинам выраженное угнетение иммунитета [23, 24].

Основные эндогенные факторы включают дисгормональные нарушения, вызывающие повышенную тиреотропную стимуляцию гипотиза [24]. К последним относят узловые формы эндокринопатий: дисгормональные опухоли матки и придатков, молочных желёз, бесплодие, сахарный диабет, наличие фонового заболевания щитовидной железы. Наследственная предрасположенность к развитию РЩЖ также является эндогенным фактором [25].

## Экзогенные факторы.

### Фактор ионизирующего излучения

Ключевое место среди этиологических причин РЩЖ занимает фактор ионизирующего излучения, к пагубному воздействию которого щитовидная железа особенно чувствительна. Считают, что показатели заболеваемости РЩЖ за последние 20 лет увеличились именно из-за резкого возрастания радиоактивного фона вследствие разнообразных причин: широкого использования источников радиоактивности в лечебных и диагностических целях; радиоактивного загрязнения территорий изотопами йода как результатов аварий на ядерных энергетических объектах [26]. Щитовидная железа – это единственный орган, который одновременно поглощает и связывает йод, поэтому воздействие радиоактивного йода в результате радиоактивных осадков с атомных электростанций или по ряду других причин представляет для неё повышенную опасность. Примерно у 7% людей, подвергшихся воздействию атомных бомб в Японии, развился РЩЖ [27]. Исследования, проведенные после аварии на Чернобыльской АЭС, показали аналогичные результаты: люди, особенно дети, которые жили на Украине, в Белоруссии, Орловской, Брянской и других областях России во время Чернобыльской ядерной катастрофы, имеют повышенный риск развития папиллярного РЩЖ [29, 30]. При этом важными являются следующие факторы: возраст пострадавших, значение продолжительности облучения, его интенсивность и доза [30].

Достоверным источником информации канцерогенной опасности внешнего облучения и роста риска развития РЩЖ являются данные наблюдений за жителями городов Хиросимы и Нагасаки в Японии. Массовые скрининговые исследования, продолжавшиеся более 30 лет среди популяции около 100 тыс. человек, показали рост заболеваемости РЩЖ в 10 раз у населения, подвергшегося облучению при взрыве атомной бомбы, и в особенности у лиц, получивших лучевую нагрузку в детском и подростковом

возрасте [27]. Было обнаружено статистически значимое различие заболеваемости скрытого РЩЖ у жителей Японии (28,4‰) по сравнению с таковой у населения Канады, Польши и Колумбии (5,6‰ – 9,1‰). Это позволило учёным высказать предположение, что различия в частоте развития скрытого РЩЖ могут указывать на влияние ионизирующего излучения как основного этиологического фактора данной патологии [27].

Обобщённый анализ зависимости между дозой облучения и её канцерогенным эффектом на ткань щитовидной железы позволил получить доказательства радиогенного РЩЖ и описать ряд особенностей, присущих только этому виду рака. В случаях радиогенного РЩЖ болезнь развивается в основном у детей и подростков, патоморфологическая структура чаще соответствует папиллярному раку, но по сравнению со спорадическими случаями РЩЖ имеет более агрессивный характер роста, больший объём стромы, выраженную тенденцию к локальной инвазии, меньшую степень дифференцировки и более высокую частоту метастазирования в регионарные лимфоузлы [31]. В исследованиях многих учёных установлено и подтверждено клиническими рекомендациями, что риск развития РЩЖ выше у женщин, т. к. щитовидная железа у них более восприимчива к губительному воздействию ионизирующей радиации, чем у мужчин [32].

Ещё одним подтверждением связи заболеваемости РЩЖ и аварий на Чернобыльской АЭС явились результаты эпидемиологического исследования на загрязнённых радионуклидами территориях Украины, Беларуси и России в период 1980–1998 гг. (общая численность населения в исследуемых регионах 18 млн человек). Исследователи пришли к выводу, что несмотря на одинаковые тенденции заболеваемости ЗНО в целом (по сравнению с до- и послеаварийными периодами), регистрируются статистически значимые отличия заболеваемости РЩЖ, особенно в детском и юношеском возрасте [33–35].

Медицинское воздействие ионизирующего излучения также повышает риск развития РЩЖ [36]. В 1920–1960 гг. терапевтическое облучение использовали для лечения опухолей и доброкачественных состояний, включая угри, чрезмерную растительность на лице, туберкулёз шеи, грибковые заболевания кожи головы, боль в горле, хронический кашель, увеличение тимуса, миндалин и аденоидов, а также для лечения лимфопролиферативных заболеваний [37]. Установлено, что специфическое воздействие радиоактивных изотопов йода на щитовидную железу в зависимости от дозы ионизирующего излучения может быть реализовано в отдалённые сроки двумя вариантами развития патологических процессов. Первый вариант – это развитие радиационно-индуцированных опухолей щитовидной железы (вероятностный эффект), возникновение которых прогнозируется, согласно беспороговой концепции, условно в любой дозе, превышающей ноль. Второй – это детерминированные (нестохастические) заболевания в виде радиационного гипотиреоза



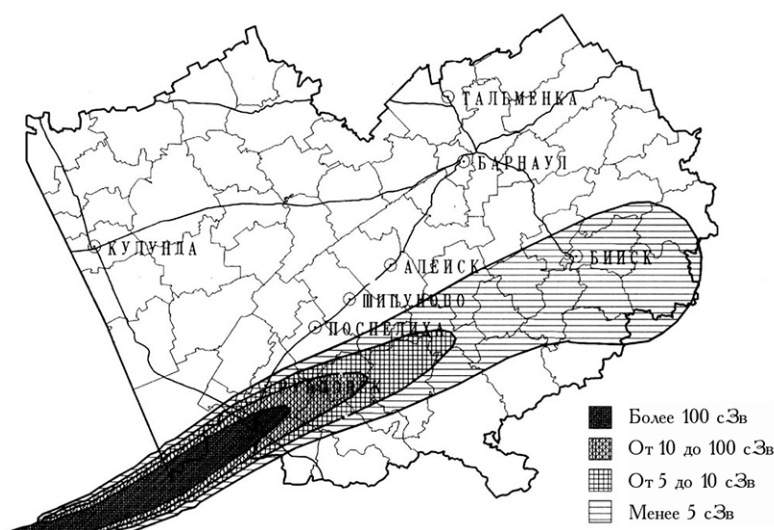
и аутоиммунного тиреоидита, которые могут получить развитие лишь при превышении поглощённой дозой порогового уровня. Латентный период радиационного РЩЖ – временной промежуток между облучением и возникновением первых признаков ЗНО, по мнению различных авторов, вариабелен, и ряд исследователей ФИПО (Фонда исследований последствий облучения) обнаруживают данные, согласно которым канцерогенный эффект ионизирующего излучения не прекращается и через 25 лет после облучения и может увеличиваться на протяжении всей жизни. Это предположение согласуется с наблюдениями E. Ron et al. [38], в которых латентный период до возникновения РЩЖ после облучения может составлять 50 лет и более, как, например, это наблюдается у населения городов Хиросимы и Нагасаки после атомной бомбардировки 1945 г. Этот факт подтверждают результаты исследований молекулярных перестроек RET и дают некоторые основания для подтверждения данной гипотезы [39]. Arndt et al. в 2018 г. описали перегруппировки гена киназы анапластической лимфомы (ALK) в образцах папиллярного РЩЖ у пациентов после Чернобыля, используя обычные методы, такие как FISH и ИНС. Их результаты дополнительно подтверждают гипотезу о том, что ионизирующее излучение влияет на перестройки генов, что может быть пусковым механизмом в патогенезе опухолей щитовидной железы [40].

Интерес представляют дискуссионные сообщения о влиянии малых доз облучения на возникновение радиогенного РЩЖ как у пациентов, так и у медицинского персонала, непосредственно работающего в зоне радиационного воздействия [41]. По данным Дж. Гофмана (1994), именно малые дозы (низкой и высокой интенсивности) у большинства населения повышают риск возникновения ЗНО. И даже несколько случайных актов ионизации в тканях могут вызвать ЗНО со смертельным исходом. По заключению Дж. Гофмана, так называемая «пороговая

доза», т. е. возможность абсолютной безопасности малых доз и мощностей радиации, не существует: нет безопасных доз и безопасных мощностей дозы [42].

В исследованиях С. Streffer в 1997 г., напротив, обосновано, что радиационные эффекты не могут быть оценены при малых дозах. Во-первых, потому, что радиационные повреждения ДНК эффективно восстанавливаются и вероятность развития радиационно-индуцированного рака при облучении в малых дозах снижается; во-вторых, адаптивный процесс, вызванный малыми дозами облучения повышает клеточную резистентность и, поэтому, воздействие малых доз не приводит к развитию радиационных эффектов; в-третьих, вследствие апоптоза удаляются повреждённые клетки из облучённых тканей и, следовательно, снижается риск развития злокачественного новообразования, и, в-четвёртых, для развития рака необходимо несколько мутаций, за счёт данного феномена снижается возможность развития радиационно-индуцированного рака [43].

Влияние фактора ионизирующего излучения подтверждено и исследованиями учёных Алтайского края (АК) [44]. Территория АК находится достаточно близко к испытательным площадкам Семипалатинского полигона, на котором в течение длительного времени (1949–1962 гг.) проводились испытания ядерных зарядов в атмосфере в период преобладания юго-западных ветров (направление на территорию АК). Эти два обстоятельства и обусловили неоднократное выпадение радиоактивных облаков ядерных взрывов на территорию Алтайского края. В рамках широкомасштабного исследования «Семипалатинский полигон – Алтай» были изучены особенности заболеваемости РЩЖ женского населения Алтайского края, в разной степени подвергшихся воздействию этих ядерных взрывов. Наиболее выраженное радиационное воздействие (около 80%) на население АК оказал ядерный взрыв 29 августа 1949 г. [44] (рис. 5).



**Рис. 5.** Распределение эффективных доз внешнего облучения населения Алтайского края от взрыва 29.08.1949.

**Fig. 5.** Distribution of effective doses of external irradiation of the population of the Altai Territory from the explosion of 29.08.1949.

Для выявления последствий выпадения радиоактивного облака этого взрыва на заболеваемость РЩЖ было выделено 4 группы территорий, где население получило различные дозы облучения. Установлено, что заболеваемость РЩЖ находится почти в прямой зависимости от дозы облучения (табл. 1). В зоне, где оно было более 100 сЗв, уровень заболеваемости оказался выше среднего по АК почти в 2 раза, и ещё выше (в 2,6 раза) контрольного уровня. По мере снижения дозы облучения снижаются и уровни заболеваемости РЩЖ (табл. 1).

Территория АК была условно разделена на 5 медико-территориальных зон (рис. 6), среди которых ряд районов из Рубцовской зоны (Локтевский, Рубцовский, Третьяковский и Угловский), население которых в большей степени пострадало от радиационного воздействия, выделены в так называемую модельную зону (VI). За период исследования (1992–1996 гг.) именно в Рубцовской зоне, которая более всего была подвержена радиоактивному загрязнению, уровень заболеваемости оказался самым высоким и ещё выше – заболеваемость в модельной зоне (табл. 2), что ещё раз подтверждает значимость фактора ионизирующего облучения в развитии РЩЖ (табл. 2).

Таким образом, на сегодняшний день как зарубежными, так и отечественными учёными ионизирующее излучение признано как важнейший этиологический фактор РЩЖ.

### Фактор избытка либо недостатка йода

В литературе имеются разнообразные сведения о роли йода и возникновения РЩЖ. На сегодняшний день известно, что адекватный биосинтез гормонов щитовидной железы зависит от 3 микроэлементов: йода, селена и железа. Йод является структурным компонентом гормонов щитовидной железы, тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Селен является компонентом селеноцистеинсодержащего белка, глутатионпероксидазы (GPX), которая

**Таблица 1.** Заболеваемость ЗНО щитовидной железы женского населения Алтайского края (1992–1996 гг.) на территориях, подвергшихся радиоактивному облучению от взрыва 29.08.1949

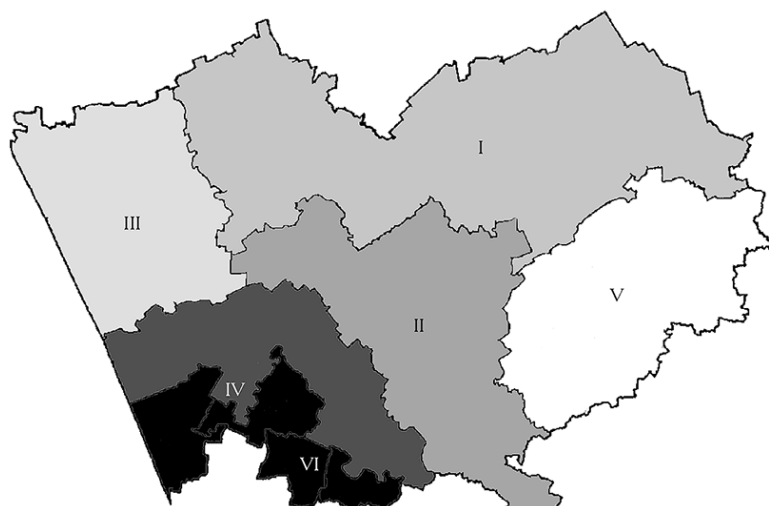
**Table 1.** The incidence of thyroid cancer in the female population of the Altai Territory (1992–1996) in the territories exposed to radioactive radiation from the explosion on 08/29/1949

Доза облучения	Заболеваемость	
	Показатель, человек на 100 тыс.	Интервал
Более 100 сЗв	16,2	13,2–19,7
От 10 до 100 сЗв	8,9	6,8–11,8
От 5 до 10 сЗв	7,9	5,6–10,9
Менее 5 сЗв	6,6	5,2–8,2
Контроль	6,1	4,6–8,0
Среднее по краю	8,5	7,7–9,4

**Таблица 2.** Заболеваемость раком щитовидной железы женского населения Алтайского края (1992–1996 гг.) в различных медико-территориальных зонах

**Table 2.** The incidence of thyroid cancer in the female population of the Altai Territory (1992–1996) in various medical-territorial zones

№ зоны	Название зоны	Заболеваемость	
		Показатель, человек на 100 тыс.	Интервал
I	Барнаульская	7,3	5,9–8,8
II	Алейская	8,2	6,0–10,7
III	Славгородская	7,4	5,5–9,9
IV	Рубцовская	13,3	11,2–14,9
V	Бийская	6,6	5,3–8,2
VI	Модельная	16,0	13,0–19,5
	Среднее по краю	8,5	7,7–9,4



**Рис. 6.** Медико-территориальные зоны Алтайского края: I – Барнаульская, II – Алейская, III – Славгородская, IV – Рубцовская (в неё же входит модельная зона VI), V – Бийская.

**Fig. 6.** Medical-territorial zones of the Altai Territory: I – Barnaul, II – Aleyskaya, III – Slavgorodskaya, IV – Rubtsovskaya (it also includes model zone VI), V – Biysk.

защищает клетки от повреждений, нейтрализуя избыточную перекись водорода, образующуюся при синтезе гормонов щитовидной железы. Дейодиназы – ферменты, превращающие биологически неактивный Т4 в активный Т3, являются селенопротеинами. Кроме того, при дефиците железа нарушается активность пероксидазы щитовидной железы, гемозависимого фермента, необходимого для адекватного синтеза гормонов щитовидной железы. Пациенты, имеющие дефицит йода, селена и железа, подвержены развитию тиреоидита [45–47].

Исследование, проведённое в Тироле, показало, что нормализация количества поступающего в организм йода (например, йодированная соль) в районах эндемического зоба изменяет эпидемиологический профиль РЩЖ. Прогноз течения ЗНО щитовидной железы значительно улучшается благодаря повышению частоты дифференцированных аденокарцином (с 56,0 до 91,5%) с доминированием папиллярной (54,4%) и уменьшением анапластической, а также диагностированию ЗНО в более ранних стадиях (удельный вес случаев с Т4 или, N1b или, M1 снижается с 71 до 28%) [45].

Проведённое в Швеции и Норвегии исследование выявило степень влияния диеты и окружающей среды на заболеваемость РЩЖ. В Швеции повышение риска заболеваемости зобом и РЩЖ, особенно среди женщин ( $OR=2,5$ ,  $p<0,05$ ), связывают с проживанием в эндемических зонах. Употребление йодированной соли в эндемичных районах в подростковом возрасте снижает риск развития РЩЖ у женщин ( $OR=0,6$ ,  $p<0,05$ ) [46, 47].

Таким образом, недостаток йода в рационе, так же как и избыток, могут служить фактором риска развития РЩЖ.

## Пищевой фактор

Пищевой фактор в настоящее время малоизучен. В Новой Каледонии, Тихоокеанском архипелаге, где регистрируют одни из самых высоких в мире показателей заболеваемости РЩЖ, было проведено исследование, посвящённое изучению связи между риском развития дифференцированного РЩЖ и скорректированным на энергию диетическим индексом воспаления E-DII (E-DII – показатель, характеризующий наличие в пище избыточного количества простых углеводов и животных (насыщенных) жиров; холестерина, железа и в небольшой степени витамина B12 и белка). В популяционном исследовании «случай–контроль» E-DII был рассчитан на основе анализа информации вопросника данных 324 морфологически подтверждённых случаев папиллярных или фолликулярных аденокарцином, диагностированных с 1993 по 1999 г., и 402 случая – контрольных. Были отмечены положительные ассоциации между E-DII и риском развития РЩЖ. Стратифицированный анализ показал повышенный риск развития РЩЖ, связанный с E-DII, среди жителей Южной провинции, меланезийских женщин и у постоянно курящих. Таким образом, результатом исследования явился вывод, что противовоспалительная

диета, особенно в сочетании с другими воспалительными состояниями или привычками (например, ожирением, курением), связана с повышенным риском РЩЖ [48, 49].

Вышеуказанные данные сопоставимы с полученным в результате крупного общенационального популяционного когортного исследования в Южной Корее, в котором приняли участие более 4,6 млн человек в возрасте от 40 до 70 лет. Результаты исследования показали, что риск развития РЩЖ был в значительной степени связан с наличием метаболического синдрома и его компонентов. Установлено, что абдоминальное ожирение, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышенное артериальное давление способствуют повышению риска развития РЩЖ. У женщин с метаболическим синдромом вероятность развития РЩЖ была на 16%, а у мужчин – на 19% выше, чем у таковых без метаболического синдрома. Заболеваемость РЩЖ на 10 тыс. человеко-лет составила 6,2‰ у мужчин и 21,3‰ у женщин с метаболическим синдромом и, соответственно, 5,2‰ у мужчин и 19,6‰ у женщин без метаболического синдрома. Оба межгрупповых различия были статистически значимыми [50, 51].

Абдоминальное ожирение имело самый высокий относительный риск развития РЩЖ у мужчин, который составил 1,34; затем следовал низкий уровень холестерина ЛПВП и повышенное артериальное давление. Среди женщин самый высокий относительный риск развития РЩЖ был связан с низким уровнем холестерина ЛПВП – 1,19 ммоль/л, за которым следовало повышенное артериальное давление, а затем абдоминальное ожирение [52].

Несколько крупных проспективных когортных исследований показали ассоциации индекса массы тела (ИМТ) и других показателей ожирения (например, окружность талии) с заболеваемостью и смертностью практически всех, кроме медуллярного гистологического типа РЩЖ [53]. На основании результатов современных эпидемиологических исследований Международное агентство по изучению рака определило, что имеется достаточно доказательств причинно-следственной связи между ожирением и РЩЖ [54]. Более того, установлено, что у пациентов с ожирением, как правило, наблюдаются более поздние стадии заболевания и клинически агрессивные характеристики РЩЖ [55]. С начала 1980-х гг., учитывая огромный рост распространённости ожирения среди взрослого населения США (с 15% в 1980 г. до почти 40% в 2015–2016 гг.) [56], избыточное ожирение могло внести заметный вклад в наблюдаемое временное увеличение показателей заболеваемости и PTCs (Petrov thyroid cancer score – «Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности узла в щитовидной железе) в США. Song Y.S. и соавт. в 2019 г. подсчитали, что общий относительный риск развития PTCs составил 1,26 для лиц с избыточным весом (ИМТ=25,0–29,0 кг/м<sup>2</sup>) и 1,30 – для тех, кто страдает ожирением (ИМТ ≥30,0), по сравнению с лицами с нормальным ИМТ (18,5–24,9).



PTCs для больших узлов в щитовидной железе (>4 см) был увеличен почти в 3 раза (отношение рисков (ОР)=2,93; 95% ДИ 1,25–6,87) при избыточном весе и более чем в 5 раз (ОР=5,42, 95% ДИ 2,24–13,1) при ожирении [57].

### Факторы репродуктивного характера. Пол и возраст. Раса

Кроме того, обнаружено, что риск развития РЩЖ повышают ранняя первая беременность (до 20 лет), искусственная менопауза в сравнении со спонтанной (ОР=2,52,  $p < 0,05$ ), использование оральных контрацептивов, позднее менархе и поздний возраст при рождении первого ребенка. В зону риска попадают женщины к концу первого послеродового года, т. к. у них может развиваться одно из фоновых заболеваний РЩЖ – послеродовой тиреоидит (American Thyroid Association, 2017) с частотой от 1,1 до 16,7% [58, 59].

К неуправляемым эндогенным факторам относят пол и возраст. Имеются многочисленные данные, подтверждающие высокий риск возникновения РЩЖ в женской популяции [61]. В странах мира РЩЖ встречается в 1,7 и 4,1 раза у женщин чаще, чем у мужчин, и имеет два пика возрастной заболеваемости: 40–49 и 70 и старше лет [8, 62]. В Российской Федерации в 2020 г. из всех заболевших РЩЖ 85% были женщины и только 15% мужчины, при этом средний возраст составил 52,7 и 53,2 года соответственно [9, 10].

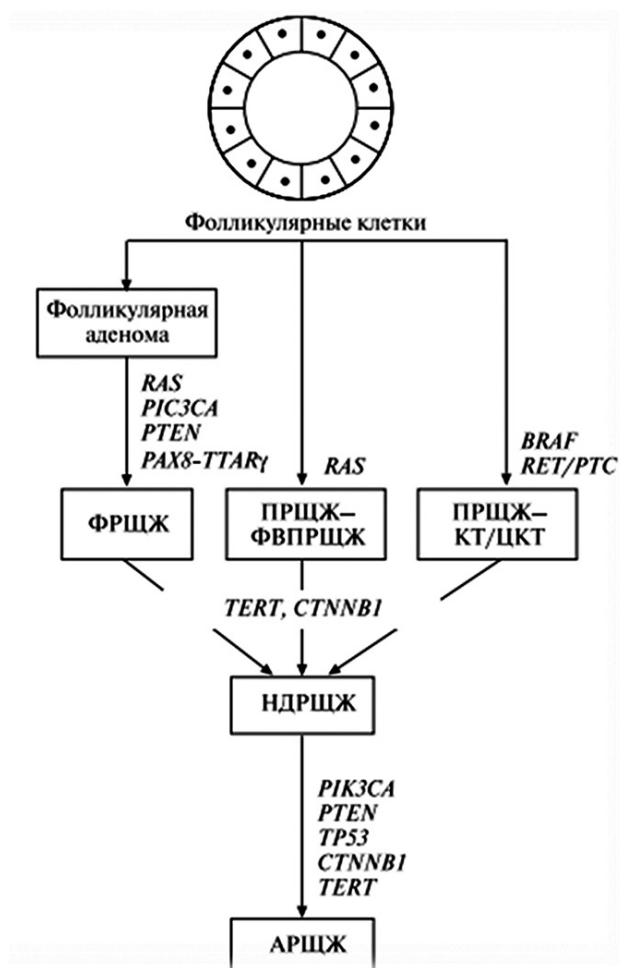
**Раса.** Интересны результаты сравнительного анализа РЩЖ у представителей различных этнических групп. По материалам ВОЗ [8] в США отмечено, что среди белого населения РЩЖ встречается у мужчин в 1,8 раза, у женщин в 1,3 раза чаще, чем среди чернокожих. В Лос-Анджелесе наиболее высокая заболеваемость у женщин монголоидной расы (17,6‰). Самые высокие в мире показатели заболеваемости РЩЖ у темнокожих женщин на Гавайях: 17,6‰ – у гавайцев и 16,6‰ – у филиппинок. Высокая заболеваемость ЗНО щитовидной железы выявляется у женщин китайской и японской национальности. Так, в США (штат Калифорния, Сан-Франциско) заболеваемость у женщин китайок составила 9,6‰, а у японок – 8,2‰. В Китае (провинция Шанхай) показатель заболеваемости китайок достиг 7,4‰, а в Японии (г. Нагасаки) среди японок – 7,3‰. В США (штат Нью-Мексика) уровень заболеваемости РЩЖ испанок такой же, как у женщин японской и китайской национальности и составил 7,4‰ [9, 10].

### Наследственный фактор

В ряде работ отмечается наследственная предрасположенность к развитию РЩЖ [63]. Родители пробандов с папиллярной карциномой имеют повышенный риск возникновения РЩЖ (ОР=4,24,  $p < 0,05$ ). У женщин с фолликулярной карциномой чаще, чем в группе сравнения, отмечалась в анамнезе материнская заболеваемость ЗНО щитовидной железы (ОР=2,11,  $p < 0,05$ ) [47].

Медуллярная карцинома щитовидной железы – составная часть синдрома множественных эндокринных новообразований 2-го типа (МЭН-2), являющегося аутосомно-доминантным. Различают синдромы: МЭН-2А, включающего наличие медуллярной карциномы щитовидной железы, феохромоцитомы и гиперпаратиреоза; МЭН-2Б – сочетание медуллярной карциномы щитовидной железы, феохромоцитомы и характерных стигм и единственно медуллярную карциному щитовидной железы. Выявлена статистически значимая связь между наличием специфических мутаций и медуллярной карциномы [64].

В последние годы стали яснее молекулярные механизмы развития и прогрессирования РЩЖ (рис. 7). Мутации в генах-супрессорах опухолей (например, *p-53*) и онкогенах (например, *N-ras*) выявлены при высокодифференцированных карциномах. Активация протоонкогена *RET* (рецептора фактора роста) на хромосомальном участке 10q11,2 считается пусковым фактором в развитии папиллярного и медуллярного РЩЖ [65].



**Рис. 7.** Последовательная модель прогрессии рака щитовидной железы.

**Fig. 7.** Sequential model of thyroid cancer progression.

Мутация протоонкогена RET наблюдается почти во всех случаях семейной медуллярной карциномы щитовидной железы и может использоваться для скрининга в сочетании с определением уровня опухолевых маркёров РЗА (раково-эмбрионального антигена) и КТ (кальцитонина). RET вовлечён в хромосомные aberrации и в большинстве случаев детских папиллярных карцином также может использоваться для скрининга у детей в зонах повышенного риска [66].

В отличие от медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярный РЩЖ не является частью синдромов множественной эндокринной неоплазии. Однако необычные семейные синдромы, такие как семейный аденоматозный полипоз, синдром Гарднера и болезнь Каудена, могут быть связаны с опухолями сосочков щитовидной железы примерно в 5% случаев. В частности, семейный аденоматозный полипоз связан с повышенным риском редкого варианта папиллярной карциномы щитовидной железы. Исследование 129 японских пациентов с семейным аденоматозным полипозом, которые прошли скрининг с помощью УЗИ шеи, выявило 11 случаев папиллярного РЩЖ. Все пациенты были женщинами в возрасте 35 лет и моложе [68].

Установлено, что наиболее часто описываемые мутации BRAF, RAS, RET / PTC и PAX8-PPAR $\gamma$  определяют с частотой до 70–80% от числа случаев РЩЖ. Поэтому ряд учёных считают, что молекулярное тестирование должно проводиться как часть комплекса исследований в рамках эффективной стратегии диагностики [69].

В значительном числе исследований была также показана патогенетическая роль мутаций промотора гена TERT (telomerase reverse transcriptase), которые, возможно, связаны с плохим прогнозом и исходами РЩЖ в соответствии с его высокой распространённостью при низкокодифференцированном и анапластическом раке [70].

Таким образом, в то время как разнообразные онкогены участвуют в генезе опухоли щитовидной железы мутации BRAF и RAS, а также перестройки RET / PTC чаще всего выступают в качестве «драйверных» изменений. Несмотря на все эти наблюдения, никакие доказательные подтверждающие данные все еще не показывают классическую прогностическую роль для мутаций BRAF и RAS и перестроек RET / PTC в отношении развития рака. Однако доказано, что перестройки RET / PTC могут быть вызваны внешним облучением и соответствуют большему риску рецидива у пациентов с радиоиндуцированным папиллярным РЩЖ [70].

Исследование, проведенное Максимо В. и др. в 2005 г., связало соматическую и зародышевую мутацию в GRIM-19 (ген двойной функции, участвующий в метаболизме митохондрий и гибели клеток) с опухолями клеток Хюртле щитовидной железы. Это первая ядерная мутация гена, описанная для подгруппы клеточных карцином Хюртле, сверхэкспрессия онкогена p53 [71].

## Фоновые заболевания

Проблема взаимосвязи рака и «фоновых» процессов является одной из основных в онкологии, т. к. она касается причинно-следственных отношений в канцерогенезе. Установлено, что в этиологии ЗНО щитовидной железы имеют значения фоновые заболевания не только в организме, но и в щитовидной железе [72].

К фоновым заболеваниям, предшествующим РЩЖ, относят гиперплазию щитовидной железы (диффузную и узловую) и доброкачественные опухоли – аденомы или аденоматоз щитовидной железы [73]. Наличие, например, аденоматозного зоба значительно повышает риск развития карциномы. По данным российских учёных, на территориях с низким содержанием йода РЩЖ на фоне эндемического зоба встречается в 86,6%. Частота возникновения РЩЖ на фоне узлового зоба колеблется от 10 до 27%, при наличии множественных узлов – от 2,0–5,8 до 19,3% соответственно. Так, у подавляющего большинства пациентов молодого возраста ЗНО щитовидной железы развивались в неизменённой железе (в 71,5%), у детей, которые не подвергались лучевому воздействию, узлы в щитовидной железе бывали крайне редко и составляли 0,5–1,8% [74].

Аналогичные результаты подтверждены зарубежными учёными. Так, в исследовании Yamashita H. et al. 1997 г. из 835 пациентов с гистологически подтверждённым зобом у 256 (30,7%) был обнаружен ещё и РЩЖ, причём у 137 пациентов – скрытый [75].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, РЩЖ является самой распространённой опухолью среди эндокринных злокачественных новообразований во всём мире. На сегодняшний день имеет место не только увеличение показателей истинной заболеваемости (не связанной с активной выявляемостью) РЩЖ, но и отсутствие снижения показателей смертности и инвалидности при данной патологии. Тенденции снижения заболеваемости РЩЖ не наблюдается. *American Thyroid Association* прогнозирует, что к 2030 г. папиллярный РЩЖ может быть по распространенности 2-м типом рака у женщин и 3-м у мужчин. Максимальные уровни заболеваемости ЗНО щитовидной железы фиксируют в активном трудоспособном возрасте: у женщин в возрасте 15–49 лет и у мужчин в возрасте 50–69 лет. Выявление причинно-следственных факторов является чрезвычайно важным для клинических и для научных целей, т. к. это основное неотложное требование для разработки мероприятий профилактики, ранней диагностики РЩЖ и прогноза заболеваемости. Развитие РЩЖ многогранно и может быть связано как с экзогенными факторами (фактор ионизирующего излучения, недостаток или избыток алиментарного йода, дисбаланс пищевого рациона, другие), так и эндогенными (наследственная предрасположенность, наличие фонового заболевания щитовидной железы, дисгормональные опухоли матки и придатков,

молочных желёз, другие). Некоторые учёные отдельно выделяют коморбидные заболевания или синдромы, сопутствующие ЗНО щитовидной железы. Однако точные патофизиологические механизмы развития РЩЖ ещё недостаточно хорошо изучены.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

**Источник финансирования.** Рукопись подготовлена и опубликована за счёт финансирования по месту работы авторов.

**Участие авторов.** Концепция и дизайн исследования – А.Ф. Лазарев. Сбор и обработка материала – В.Д. Петрова, И.М. Захарова.

Написание текста – В.Д. Петрова, И.М. Захарова. Редактирование – А.Ф. Лазарев

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Financing source.** The manuscript was prepared and published at the expense of funding at the place of work of the authors.

**Participation of authors.** Concept and design of the study – A.F. Lazarev. Collection and processing of the material – V.D. Petrova, I.M. Zakharova. Writing the text – V.D. Petrova, I.M. Zakharova. Editing – A.F. Lazarev

**Conflict of interests.** All authors confirmed absence conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Deng Y., Li H., Wang M., Li N., et al. Global Burden of Thyroid Cancer From 1990 to 2017 // JAMA Netw Open. 2020. Vol. 3, N 6. P. e208759. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8759
2. Riccardo V., Pasqualino M., Paolo V. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? // Curr Opin Oncol. 2015. 1. P. 1–7. doi: 10.1097/CCO.000000000000148
3. Seib C.D., Sosa J.A., Seib C.D., et al. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer // Endocrinol Metab Clin North Am. 2019. Vol. 48, N 1. P. 23–35. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.002
4. Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R. and Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version) // Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2017. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents%C2%A0Volume-XI-2021>
5. Wang T.S., Goffredo P., Sosa J.A., Roman S.A. Papillary Thyroid Microcarcinoma: An Over-Treated Malignancy // World J Surg. 2014. Vol. 38, N 9. P. 2297–2303. doi: 10.1007/s00268-014-2602-3
6. Weir H.K., Thompson T.D., Soman A., Moller B., Leadbetter S. Past, Present, and Future of Cancer Incidence in the United States: From 1975 to 2020 // Cancer. 2015. Vol. 121, N 11. P. 1827–1837. doi: 10.1002/cncr.29258
7. Yoon J.H., Lee H.S., Kim E.K., et al. Malignancy risk stratification of thyroid nodules: comparison between the thyroid imaging reporting and data system and the 2014 American thyroid association management guidelines // Radiology. 2016. Vol. 278, N 3. P. 917–924. doi: 10.1148/radiol.2015150056
8. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2018. Vol. 68, N 6. P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
9. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадова. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадова Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
11. Тхакахов А.А. Эпидемиология и морфология раковых опухолей щитовидной железы в Кабардино-Балкарской республике за период 1990–2014 гг. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2016. Vol. 12, №4. С. 4–8. doi: 10.14341/ket2016411-15
12. Cancer of The Thyroid. org [internet]. SEERStatFactSheets [дата обращения 20.02.2022]. Доступ по ссылке: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
13. O'Grady T.J., Gates M.A., Boscoe F.P. Thyroid cancer incidence attributable to overdiagnosis in the United States 1981–2011 // Int J Cancer. 2015. Vol. 137, N 11. P. 2664–2673. doi: 10.1002/ijc.29634
14. Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A., Check D., Kitahara C.M. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013 // JAMA. 2017. Vol. 317, N 13. P. 1338–1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719
15. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. National Comprehensive Cancer Network // Version. 2020 June 13.
16. Sanabria A., Kowalski L.P., Shan J.P., Nixon I.J., Angelos P., Williams M.D., et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: factors underlying overdiagnosis // Head & neck. 2018. Vol. 40, N 4. P. 855–866. doi: 10.1002/hed.25029
17. Morris L.G., Sikora A.G., Tosteson T.D., Davis L. Changing Trends in the Incidence of Thyroid Cancer in the United States // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016. Vol. 142, N 7. P. 709–711. doi: 10.1001/jamaoto.2016.0230
18. Формирование групп онкологического риска с использованием цифровых технологий: методические рекомендации для врачей, ординаторов и студентов / под ред. А.Ф. Лазарева. Барнаул. Изд-во ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 2020; 68 с.
19. Thomas G. Radiation and thyroid cancer—an overview // Radiat Prot Dosimetry. 2018. Vol. 182, N 1. P. 53–57. doi: 10.1093/rpd/ncy146
20. O'Kane S.M., Mulhern M.S., Pourshahidi L.K., Strain J.J., Yeats A.J. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review // Nutr Rev. 2018. Vol. 76, N 6. P. 418–431. doi: 10.1093/nutrit/nuy008
21. Choi J.S., Kim E.K., Moon H.J., Kwak J.Y. Higher body mass index may be a predictor of extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma. Endocrine. 2015. Vol. 48, N 1. P. 264–271. doi: 10.1007/s12020-014-0293-z
22. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. 4-е издание. Медицина. 2000. С. 379–407.
23. Ha J., Lee J., Jo K., Han J.S., Kim M.H., Jung C.K., et al. Calcification Patterns in Papillary Thyroid Carcinoma are Associated with

Changes in Thyroid Hormones and Coronary Artery Calcification // *J Clin Med*. 2018. Vol. 7, N 8. P. 183. doi: 10.3390/jcm7080183

24. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Абросимов А.Ю., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых // *Эндокринная хирургия*. 2017. Т. 11, № 1. doi: 10.14341/serg201716-27

25. Song Y.S., Park Y.J. Genomic Characterization of Differentiated Thyroid Carcinoma // *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019. Vol. 34, N 1. P. 1–10. doi: 10.3803/EnM.2019.34.1.1

26. Можухина И.Н. Зависимость изменений в щитовидной железе от вида и дозы радиационного воздействия // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2004. № 5. С. 45–52.

27. Nagataki S., Shibata Y., Inoue S., Yokoyama N., Shimaoka K. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki // *JAMA*. 1994. P. 364–370. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8028167/>

28. Suzuki K., Mitsutake N., Saenko V., Yamashita S. Radiation signatures in childhood thyroid cancers after the Chernobyl accident: possible roles of radiation in carcinogenesis // *Cancer Sci*. 2015. Vol. 106, N 2. P. 127–133. doi: 10.1111/cas.12583

29. Agate L., Mariotti S., Elisei R., et al. Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease // *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2008. Vol. 93, N 7. P. 2729–2736. doi: 10.1210/jc.2008-0060

30. Ron E., Modan B., Preston D., Alfandary E., Stovall M., Boice J.D. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood // *Radiat. Res*. 1989. Vol. 120, N 3. P. 516–531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2594972/>

31. Thomas G. Radiation and thyroid cancer // *Radiat Prot Dosimetry*. 2018. Vol. 182, N 1. P. 53–57. doi: 10.1093/rpd/ncy146

32. Бубнов А.Н., Черников Р.А., Слепцов И.В., и др. Комментарии к проекту Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых // *Эндокринная хирургия*. 2016. Т. 10, № 1. С. 23–27. doi: 10.14341/serg2016123-27

33. Tronko M.D., Brenne A.V., Olijnyk V.A., et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998–2000) // *J. Clin endocrinol metab*. 2006. Vol. 91, N 11. P. 4344–4351. doi: 10.1210/jc.2006-0498

34. Zablotska L.B., Bogdanova T.I., Ron E., Epstein O.V., Robbins J., et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: dose–response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998–2000) // *Am. J. Epidemiol*. 2008. Vol. 167, N 3. P. 305–312. doi: 10.1093/aje/kwm301

35. Suzuki K., Saenko V., Yamashita S., Mitsutake N. Radiation-Induced Thyroid Cancers: Overview of Molecular Signatures // *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11, N 9. P. 1290. doi: 10.3390/cancers11091290

36. Bourhis J., Overgaard J., Audry H., Ang KK, Saunders M, et al., 2006. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis // *Lancet*. 2006. Vol. 368, N 9538. P. 843–854. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69121-6

37. Hancock S.L., Cox R.S., McDougall I.R. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease // *Engl. J. Med*. 1991. Vol. 325, N 9. P. 599–605. doi: 10.1056/NEJM199108293250902

38. Ron E., Saftlas A.F. Head and neck radiation carcinogenesis: epidemiologic evidence // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996. Vol. 115, № 5. P. 403–408. doi: 10.1177/019459989611500507

39. Hamatani K., Eguchi H., Ito R., et al. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose // *Cancer Res*. 2008. Vol. 68, N 17. P. 7176–7182. doi: 10.1158/0008-5472

40. Arndt A., Steinestel K., Rump A., et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements in radiation-related human papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident // *J Pathol Clin Res*. 2018. Vol. 4, N 3. P. 175–183. doi: 10.1002/cjp2.102

41. Voolzke H., Werner A., Wallaschofski H., et al. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease // *J Clin endocrinol metab*. 2005. Vol. 90, N 8. P. 4587–4592. doi: 10.1210/jc.2005-0286

42. Гофман Дж. Рак, вызываемый облучением в малых дозах: независимый анализ проблемы. М.: Социально-экологический союз, 1994. С. 354.

43. Streffer C. Genetische predisposition und strahlenempfindlichkeit bei normalen gewebe // *Strahlenther. Oncol*. 1997. Vol. 173, N 9. P. 462–468. doi: 10.1007/BF03038185

44. Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н., Петрова В.Д., Писарева Л.Ф. Рак щитовидной железы в Алтайском крае. Барнаул: Алтайс. гос. мед. ун-т РИО; 2003.

45. Bacher-Stier C., Riccabona G., Totsch M., et al. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in endemic goiter country // *Thyroid*. 1997. Vol. 7, N 5. P. 733–741. doi: 10.1089/thy.1997.7.733

46. Cho Y.A., Kim J. Dietary factors influencing thyroid cancer risk: a meta-analysis // *Nutr Cancer*. 2015. Vol. 67, N 5. P. 811–817. doi: 10.1080/01635581.2015.1040517

47. Galanti M.R., Hansson L., Begstrom R., et al. Diet and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a population-based case-control study in Sweden and Norway // *Cancer Causes Control*. 1997. Vol. 8, N 2. P. 205–214. doi: 10.1023/a:1018424430711

48. Truong T., Rougier W., Dubourdieu D., Guihenneuc-Jouyaux C., Orsi L., et al. Time trends and geographic variations for thyroid cancer in New Caledonia, a very high incidence area (1985–1999) // *Eur J Cancer Prev*. 2007. Vol. 16, N 1. P. 62–70. doi: 10.1097/01.cj.0000236244.32995.e1

49. Truong T., Dubourdieu D., Rougier W., Guenel P. The role of dietary iodine and cruciferous vegetables in thyroid cancer: a nationwide case-control study in New Caledonia // *Cancer Causes Control*. 2010. Vol. 21, N 8. P. 1183–1192. doi: 10.1007/s10552-010-9545-2

50. Son H., Lee H., Kang K., Lee I. The risk of thyroid cancer and obesity: a nationwide population-based study using the Korea National Health Insurance Corporation cohort database // *Surg. Oncol*. 2018. Vol. 27, N 2. P. 166–171. doi: 10.1016/j.suronc.2018.03.001

51. Kim W., Jong S. Mechanisms linking obesity and the development and progression of thyroid cancer in mouse models // *Horm Cancer*. 2018. Vol. 9, N 2. P. 108–116. doi: 10.1007/s12672-017-0320-7

52. Schmid D., Ricci C., Behrens G., Leitzmann M.F. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis // *Wto Rev*. 2015. Vol. 16, N 12. P. 1042–1054. doi: 10.1111/obr.12321

53. Tresallet C., Seman M., Tissier F., et al. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass index // *Surgery*. 2014. Vol. 156, N 5. P. 1145–1152. doi: 10.1016/j.surg.2014.04.020



54. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., et al. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC Working Group // *Med. Published Online*. 2016 August 25. Vol. 375, N 8. P. 794–798. doi: 10.1056/NEJMSr1606602
55. Pergola G.D., Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer // *J Obes*. 2013. № 2013. P. 291546. doi: 10.1155/2013/291546
56. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of Obesity among Adults and Youth: United States, 2015–2016 // *NCHS Data Brief*. 2017. N 288. P. 1–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155689/>
57. Kitahara C.M., Pfeiffer R.M., Sosa J.A., Shiels M.S. Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995–2015) // *J Natl Cancer Inst*. 2020. Vol. 112, N 8. P. 810–817. doi: 10.1093/jnci/djz202
58. Stagnato-Green A., Abalovich M., Alexander E., et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum // *Thyroid*. 2011. Vol. 21, N 10. P. 1081–1125. doi: 10.1089/thy.2011.0087
59. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid insufficiency in patients with subclinical postpartum thyroiditis // *Eur J Endocrinol*. 2005. Sep. Vol. 153, N 3. P. 367–371. doi: 10.1530/eje.1.01976
60. Xu W., Chen Z., Li N., et al. Relationship of anthropometric measurements to thyroid nodules in a Chinese population // *BMJ Open*. 2015. Vol. 5, N 12. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008452
61. Deng Y., Li H., Wang M., et al. Global burden of thyroid cancer from 1990 to 2017 // *JAMA Netw Open*. 2020. Vol. 3, N 6. e208759. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8759
62. Абдрашитова А.Т., Панова Т.Н., Дьякова О.Н. и др. Подходы к ранней диагностике рака щитовидной железы // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018. Т. 25, № 3. С. 139–148. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-139-148
63. Якушина В.Д., Лернер Л.В., Казубская Т.П., и др. Молекулярно-генетическая структура фолликулярно-клеточного рака щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2016. Т. 12. № 2. С. 55–64. doi: 10.14341/ket2016255-64
64. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible E.K., et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. 2016. Vol. 26, N 1. P. 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
65. Hsiao S.J., Nikiforov Y.E. Molecular Approaches to Thyroid Cancer Diagnosis // *Endocr Relat Cancer*. 2014. Vol. 21, N 5. P. 301–313. doi: 10.1530/ERC-14-0166
66. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer // *Nat Rev Cancer*. 2013. Vol. 13, N 3. P. 184–199. doi: 10.1038/nrc3431
67. Golbert L., de Cristo A.P., Faccin C.S., et al. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, № 11. doi: 10.1371/journal.pone.0188123
68. Alzahrani A.S., Alsaadi R., Murugan A.K., Sadiq B.B. Promoter Mutations in Thyroid Cancer // *Horm Cancer*. 2016. Vol. 7, N 3. P. 165–177. doi: 10.1007/s12672-016-0256-3
69. Vuong H.G., Duong U.N.P., Altibi A.V.A., et al. A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid carcinoma // *Endocr Connect*. 2017. Vol. 6, N 3. P. 8–17. doi: 10.1530/EC-17-0010
70. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer // *Nat Rev Endocrinol*. 2011. Vol. 7. P. 569–580. doi: 10.1038/nrendo.2011.142
71. Maximo V., Botelo T., Capela J., et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich tumours of the thyroid // *British Journal of Cancer*. 2005. Vol. 92, N 10. P. 1892–1898. doi: 10.1038/sj.bjc.6602547
72. Haugen B.R., Sawka A.M., Alexander E.K., et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary // *Thyroid*. 2017. Vol. 27, № 4. P. 481–483. doi: 10.1089/thy.2016.0628
73. Слепцов И.В. Узлы щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. Москва : Элит. 2014.
74. Агеев И.С. Онкологические и эндокринологические подходы к диагностике и лечению раннего рака щитовидной железы в условиях зобной эндемии: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 1992.
75. Yamashita H., Noguchi S., Watanabe S., et al. Thyroid cancer associated with adenomatous goiter: an analysis of incidence and clinical factors // *Surg. Today*. 1997. Vol. 27, № 6. P. 495–499. doi: 10.1007/BF02385801

## REFERENCES

1. Deng Y, Li H, Wang M, Li N, et al. Global Burden of Thyroid Cancer From 1990 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):208759. PMID: 32589231 Free PMC article. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8759
2. Riccardo V, Pasqualino M, Paolo V. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? *Curr Opin Oncol*. 2015;(1):1–7. doi: 10.1097/CCO.0000000000000148
3. Seib CD, Sosa JA, Seib CD, et al. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;(1):23–35. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.002
4. Bray F, Colombet M, Mery L, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2017; (11). Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents%2%A0Volume-XI-2021>
5. Wang TS, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Papillary Thyroid Microcarcinoma: An Over-Treated Malignancy. *World J Surg*. 2014;38(9):2297–2303. doi: 10.1007/s00268-014-2602-3
6. Weir HK, Thompson TD, Soman A, Moller B, Leadbetter S. Past, Present, and Future of Cancer Incidence in the United States: From 1975 to 2020. *Cancer*. 2015;121(11):1827–1837. doi: 10.1002/cncr.29258
7. Yoon JH, Lee HS, Kim EK, et al. Malignancy risk stratification of thyroid nodules: comparison between the thyroid imaging reporting and data system and the 2014 American thyroid association management guidelines. *Radiology*. 2016;278(3):917–924. doi: 10.1148/radiol.2015150056
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2020;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492
9. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. HELL. Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsen - branch of the Federal State Budgetary Institution “NMITs Radiology” of the Ministry of Health of Russia. 2021. (In Russ).

10. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. *The state of cancer care in Russia in 2020*. Moscow: MNIIOI im. P.A. Herzen – branch FGBI «NERC» Ministry of health of Russia; 2021. (In Russ.).
11. Tkhakakhov A.A. Epidemiology and morphology of tumors of the thyroid gland in the Kabardino-Balkaria for the period 1990-2014. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016;12(4):4–8. (In Russ). doi: 10.14341/ket2016411-15
12. Cancer of The Thyroid. org [internet]. SEERStatFactSheets. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
13. O'Grady TJ, Gates MA, Boscoe FP. Thyroid cancer incidence attributable to overdiagnosis in the United States 1981–2011. *Int J Cancer*. 2015;137(11):2664–2673. doi: 10.1002/ijc.29634
14. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA*. 2017;317(13):1338–1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719
15. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. National Comprehensive Cancer Network. *Version. 2020* June 13.
16. Sanabria A, Kowalski LP, Shan JP, Nixon LJ, Angelos P, Williams MD, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: factors underlying overdiagnosis. *Head & neck*. 2018;40(4):855–866. doi: 10.1002/hed.25029
17. Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davis L. Changing Trends in the Incidence of Thyroid Cancer in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(7):709–711. doi: 10.1001/jamaoto.2016.0230
18. Lazarev AF. Formation of cancer risk groups using digital technologies: guidelines for doctors, residents and students / ed. A.F. Lazarev. Barnaul: Publishing House of the FGBOU VO ASMU of the Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ).
19. Thomas G. Radiation and thyroid cancer-an overview. *Radiat Prot Dosimetry*. 2018;182(1):53–57. doi: 10.1093/rpd/ncy146
20. O'Kane SM, Mulhern MS, Pourshahidi LK, Strain JJ, Yeats AJ. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. *Nutr Rev*. 2018;76(6):418–431. doi: 10.1093/nutrit/nuy008
21. Choi JS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Higher body mass index may be a predictor of extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine*. 2015;48(1):264–271. doi: 10.1007/s12020-014-0293-z
22. Paches AI. Tumors of the head and neck .4-e edition. Medicine; 2000. (In Russ).
23. Ha J, Lee J, Jo K, et al. Calcification Patterns in Papillary Thyroid Carcinoma are Associated with Changes in Thyroid Hormones and Coronary Artery Calcification. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(8):183. doi: 10.3390/jcm7080183
24. Beltsevich DG, Vanushko VE, Rumiantsev PO, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of high-grade thyroid cancer in adults. *Endocrine surgery*. 2017;11(1):6–27. (In Russ). doi: 10.14341/serg201716-27
25. Song YS, Park YJ. Genomic Characterization of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019;34(1):1–10. doi: 10.3803/EnM.2019;34.1.1
26. Mozhzhukhina IN. Dependence of changes in the thyroid gland on the type and dose of radiation exposure. *Bulletin of radiology and radiology*. 2004;(5):45–52. (In Russ).
27. Nagataki S, Shibata Y, Inoue S, Yokoyama N, Shimaoka K. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA*. 1994;364–370. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8028167/>
28. Suzuki K, Mitsutake N, Saenko V, Yamashita S. Radiation signatures in childhood thyroid cancers after the Chernobyl accident: possible roles of radiation in carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2015;106(2):127–133. doi: 10.1111/cas.12583
29. Agate L, Mariotti S, Elisei R, et al. Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008;93(7):2729–2736. doi: 10.1210/jc.2008-0060
30. Ron E, Modan B, Preston D, et al. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat. Res*. 1989;120(3):516–531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2594972/>
31. Thomas G, Thomas G. Radiation and thyroid cancer. *Radiat Prot Dosimetry*. 2018;182(1):53–57. doi: 10.1093/rpd/ncy146
32. Bubnov AN, Chernikov RA, Slepcev IV, et al. Comments on the draft Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer in adults. *Endocrine Surgery*. 2016;10(1):23–27. (In Russ). doi: 10.14341/serg2016123-27
33. Tronko MD, Brenne AV, Olijnyk VA, et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998–2000). *J. Clin endocrinol metab*. 2006;91(11):4344–4351. doi: 10.1210/jc.2006-0498
34. Zablotska LB, Bogdanova TI, Ron E, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: dose–response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998–2000). *Am J Epidemiol*. 2008;167(3):305–312. doi: 10.1093/aje/kwm301
35. Suzuki K, Saenko V, Yamashita S, Mitsutake N. Radiation-Induced Thyroid Cancers: Overview of Molecular Signatures. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1290. doi: 10.3390/cancers11091290
36. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;368(9538):843–854. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69121-6
37. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *Engl J Med*. 1991;325(9):599–605. doi: 10.1056/NEJM199108293250902
38. Ron E, Saftlas AF. Head and neck radiation carcinogenesis: epidemiologic evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;115(5):403–408. doi: 10.1177/019459989611500507
39. Hamatani K, Eguchi H, Ito R, et al. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. *Cancer Res*. 2008;68(17):7176–7182. doi: 10.1158/0008-5472
40. Arndt A, Steinestel K, Rump A, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements in radiation-related human papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *J Pathol Clin Res*. 2018;4(3):175–183. doi: 10.1002/cjp2.102
41. Voolzke H, Werner A, Wallaschofski H, et al. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin endocrinol metab*. 2005;90(8):4587–4592. doi: 10.1210/jc.2005-0286
42. Hoffman J. Cancer caused by low-dose radiation: an independent analysis of the problem. M.: Socio-ecological union, 1994;354.

43. Streffer C. Genetische predisposition und strahlenempfindlichkeit bei normalen gewebe. *Strahlenther. Oncol.* 1997;173(9):462–468. doi: 10.1007/BF03038185
44. Lazarev AF, Shoikhet YaN, Petrova VD, Pisareva LF. *Thyroid cancer in the Altai region*. Barnaul: Altays. state honey. un-t RIO; 2003. (In Russ).
45. Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, Kemmler G, Oberaigner W, Moncayo R. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in endemic goiter country. *Thyroid.* 1997;7(5):733–741. doi: 10.1089/thy.1997.7.733
46. Cho YA, Kim J. Dietary factors influencing thyroid cancer risk: a meta-analysis. *Nutr Cancer.* 2015;67(5):811–817. doi: 10.1080/01635581.2015.1040517
47. Galanti MR, Hansson L, Begstrom R, et al. Diet and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a population- based case-control study in Sweden and Norway. *Cancer Causes Control.* 1997;8(2):205–214. doi: 10.1023/a:1018424430711
48. Truong T, Rougier W, Dubourdieu D, et al. Time trends and geographic variations for thyroid cancer in New Caledonia, a very high incidence area (1985–1999). *European Journal of Cancer Prevention.* 2007;16(1):62–70. doi: 10.1097/01.cej.0000236244.32995.e1
49. Truong T, Dubourdieu D, Rougier W, Guenel P. The role of dietary iodine and cruciferous vegetables in thyroid cancer: a nationwide case-control study in New Caledonia. *Cancer Causes Control.* 2010;21(8):1183–1192. doi: 10.1007/s10552-010-9545-2
50. Son H, Lee H, Kang K, Lee I. The risk of thyroid cancer and obesity: a nationwide population-based study using the Korea National Health Insurance Corporation cohort database. *Surg. Oncol.* 2018;27(2):166–171. doi: 10.1016/j.suronc.2018.03.001
51. Kim W, Jong S. Mechanisms linking obesity and the development and progression of thyroid cancer in mouse models. *Horm Cancer.* 2018;9(2):108–116. doi: 10.1007/s12672-017-0320-7
52. Schmid D, Ricci C, Behrens G, Leitzmann MF. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Wto Rev.* 2015;16(12):1042–1054. doi: 10.1111/obr.12321
53. Tresallet C, Seman M, Tissier F, Buffet C, Lupinacci RM, Vuarne-sson H, et al. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indice. *Surgery.* 2014;156(5):1145–1152. doi: 10.1016/j.surg.2014.04.020
54. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. N Engl J. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC Working Group. *Med. Published Online.* 2016;375(8):794–798 doi: 10.1056/NEJMSr1606602
55. Pergola GD, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *Journal of Obesity.* 2013;2013:291546. doi: 10.1155/2013/291546
56. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity among Adults and Youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief.* 2017;(288):1–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155689/>
57. Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, Shiels MS. Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995–2015). *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(8):810–817. doi: 10.1093/jnci/djz202
58. Stagnato-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1081–1125. doi: 10.1089/thy.2011.0087
59. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid insufficiency in patients with subclinical postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(3):367–371. doi: 10.1530/eje.1.01976
60. Xu W, Chen Z, Li N, Liu H, Huo L, et al. Relationship of anthropometric measurements to thyroid nodules in a Chinese population. *BMJ Open.* 2015;5(12). doi: 10.1136/bmjopen-2015-008452
61. Deng Y, Li H, Wang M, et al. Global burden of thyroid cancer from 1990 to 2017. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e25301641. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020;8759
62. Abdrashitova AT, Panova TN, Diakova ON, et al. Approaches to early diagnosis of thyroid cancer. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(3):139–148. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-139-148
63. Yakushina VD, Lerner LV, Kazubskaya TP. Molecular and genetic structure of follicular cell carcinoma of the thyroid gland. *Clinical and experimental thyroidology.* 2016;12(2):55–64. doi: 10.14341/ket2016255-64
64. Haugen BR, Alexander EK, Bible EK, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
65. Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular Approaches to Thyroid Cancer Diagnosis. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(5):301–313. doi: 10.1530/ERC-14-0166
66. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(3):184–199. doi: 10.1038/nrc3431
67. Golbert L, de Cristo AP, Faccin CS, et al. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLoS One.* 2017;12(11). doi: 10.1371/journal.pone.0188123
68. Alzahrani AS, Alsaadi R, Murugan AK, Sadiq BB. Promoter Mutations in Thyroid Cancer. *Horm Cancer.* 2016;7(3):165–177. doi: 10.1007/s12672-016-0256-3
69. Vuong HG, Duong UNP, Altibi AMA, et al. A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect.* 2017;6(3):8–17. doi: 10.1530/EC-17-0010
70. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:569–580. doi: 10.1038/nrendo.2011;142.
71. Maximo V, Botelo T, Capela J, et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich tumours of the thyroid. *Br J Cancer.* 2005;92(10):1892–1898. doi: 10.1038/sj.bjc.6602547
72. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillar. *Thyroid.* 2017;27(4):481–483. doi: 10.1089/thy.2016.0628
73. Sleptsov IV. Thyroid nodules. Modern principles of diagnosis and treatment. Moscow: Elit. 2014. (In Russ).
74. Ageev IS. Oncological and endocrinological approaches to the diagnosis and treatment of early thyroid cancer in goiter endemia. [dissertation]. Moscow, 1992. (In Russ).
75. Yamashita H, Noguchi S, Watanabe S, et al. Thyroid cancer associated with adenomatous goiter: an analysis of incidence and clinical factors. *Surg. Today.* 1997;27(6):495–499. doi: 10.1007/BF02385801

## ОБ АВТОРАХ

**\* Петрова Валентина Дмитриевна**, к.м.н.;  
адрес: 656015, г. Барнаул, ул. Молодёжная, д. 40, кв. 25;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-9646>;  
eLibrary SPIN: 2941-6649;  
e-mail: valent\_04@mail.ru

**Лазарев Александр Фёдорович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>;  
eLibrary SPIN: 1161-8387;  
e-mail: lazarev@akzs.ru

**Захарова Ирина Михайловна**, аспирантка;  
e-mail: zaxarova270494@mail.ru

## AUTHORS INFO

**\* Valentina D. Petrova**, MD, Cand. Sci (Med.);  
address: 25 apt., 40, Molodejnaia st., Barnaul, 656015, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-9646>;  
eLibrary SPIN: 2941-6649;  
e-mail: valent\_04@mail.ru

**Aleksandr F. Lazarev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>;  
eLibrary SPIN: 1161-8387;  
e-mail: lazarev@akzs.ru

**Irina M. Zakharova**, Postgraduate Student;  
e-mail: zaxarova270494@mail.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author