© Д.Г. Заридзе и др., 2020 УДК 616.44-006-07 ББК 55.694.15-4 DOI: 10.31917/2104312

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва, Россия)

ГИПЕРДИАГНОСТИКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.Г. Заридзе¹, И.С. Стилиди¹, А.Д. Каприн^{2,3}, Д.М. Максимович¹

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)

³ Московский научноисследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

OVERDIAGNOSIS OF THYROID CANCER

Д.Г. Заридзе1

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом эпидемиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 115478, Москва, Каширское ш., 24. E-mail: dgzaridze@crc.umos.ru. ORCID: 0000-0002-2824-3704. SPIN-код: 9739-1250.

И.С. Стилиди1

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 115478, Москва, Каширское ш., 24. SPIN-код: 9622-7106.

A.Д. Каприн 2,3

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор НМИЦ радиологии Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3, стр. 2. ORCID: 0000-0001-8784-8415. SPIN-код: 1759-8101.

I.М. Максимович 1

Старший научный сотрудник, отдела эпидемиологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24. SPIN-код: 1866-3425.

D.G. Zaridze¹

Doctor of Medicine, Professor,
Corresponding Member of RAS,
Head of Department of Epidemiology,
N.N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology
115478, Moscow, Kashirskoe sh., 24.
E-mail: dgzaridze@crc.umos.ru.
ORCID: 0000-0002-2824-3704.
SPIN code: 9739-1250.

I.S. Stilidi¹

Doctor of Medicine, Professor, Academician of RAS, Director N.N. Blokbin National Medical Research Center of Oncology. 115478, Moscow, Kashirskoe sb., 24. SPIN code: 9622-7106.

A.D. Kaprin^{2,3}

Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of the National Medical Radiology Research Centre (NMRRC), Director of the Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the NMRRC, 125284, Moscow, Botkinsky pr. 3, bl. 2. ORCID: 0000-0001-8784-8415. SPIN code: 1759-8101.

D.M. Maksimovich¹

ли этидемиологии, Senior Researcher, ии им. Н.Н. Блохина Department of Epidemiology , N.N. Blokbin Минздрава России, National Medical Research Center of Oncology в, Каширское ии., 24. 24. 25. SPIN-code: 1866-3425. SPIN-code: 1866-3425.

Гипердиагностика – основной «драйвер» растущей эпидемии рака щитовидной железы (РЩЖ) в мире. Более половины случаев РЩЖ у женщин являются результатом гипердиагностики, т.е. диагностики опухоли, вероятность прогрессии и метастазирования которой крайне низка. Проведенный нами анализ показал, что заболеваемость РЩЖ в России и большинстве ее административных регионов растет. При этом мы наблюдаем выраженную межрегиональную вариабельность в уровне заболеваемости. Очень высокий стандартизованный показатель заболеваемости, особенно у женщин, зарегистрирован в Брянской области и в других регионах повышенного риска. Основной причиной роста

заболеваемости РЩЖ в регионах, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС, является экспозиция к радиоактивному йоду (131) в детском и подростковом возрасте. Однако в этих регионах рост заболеваемости РЩЖ в значительной степени является последствием скрининга с применением ультразвукового исследования (УЗИ) органов шеи и выявлением клинически незначимых образований. Только 40% выявленных в результате скрининга случаев РЩЖ могут быть результатом радиации. Соответственно 60% являются латентными опухолями, которые никогда бы не проявили себя клинически, если бы не были выявлены в результате скрининга. Алтайский край также считается регионом повышенного риска в связи с тем, что он граничит с Семипалатинской областью Казахстана, на территории которой находился Семипалатинский ядерный полигон. В Алтайском крае внедрение УЗИ-скрининга привело к повышению выявляемости РЩЖ с 8,7% в 1992 году до 20,3% в 1999 году.

Выраженный рост заболеваемости в России и ее регионах, включая регионы высокого риска, рост заболеваемости только в среднем возрасте, что привело к замене ожидаемого экспоненциального характера повозрастных кривых на кривые типа «перевернутого U», очень высокое отношение заболеваемости к смертности, нехарактерный для рака очень высокий показатель выживаемости больных РЩЖ, который статистически достоверно коррелирует с заболеваемостью, статистически достоверная корреляция между долей (%) опухолей, выявленных на I стадии, и заболеваемостью РЩЖ, статистически достоверная корреляция между числом больных РЩЖ, находящихся на учете, и заболеваемостью, являются несомненным доказательством гипердиагностики, т.е. выявления клинически незначимых образований, латентных опухолей, которые не прогрессируют, не рецидивируют, не дают метастазов. По нашей оценке, количество гипердиагностированных случаев РЩЖ в России за 27 лет составляет от 99000 до 138 тыс. случаев. Более точная оценка гипердиагностики не возможна, так как данные по заболеваемости РЩЖ в России представлены только с 1989 года.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, заболеваемость, смертность, динамика, латентный рак, неинвазивная фолликулярная неоплазия, УЗИ-скрининг, выживаемость, гипердиагностика.

Overdiagnosis is the main «driver» of the growing epidemic of thyroid cancer in the world. More than half of cases of thyroid cancer in women are the result of overdiagnosis, i.e. diagnosis of a tumor, the probability of progression and metastasis of which is extremely low.

Our analysis showed that the incidence of thyroid cancer in Russia and most of its administrative regions is growing. At the same time, we observe pronounced interregional variability in the incidence rate. A very highage adjusted incidence rate, especially among women, is registered in the Bryansk region and other high-risk regions. The main cause of the increase in the incidence of thyroid cancer in the regions adjacent to the Chernobyl nuclear power plant is exposure to radioactive iodine (131 in childhood and adolescence. However, an increase in the incidence of thyroid cancer in this region at least partly is a consequence of ultrasonography (US) screening and the identification of clinically insignificant lesions. Only 40% of cases of thyroid cancer detected as a result, of screening could be the attributed to radiation. Accordingly, 60% are latent tumors that would never have clinically shown themselves if they had not been identified as a result, of screening. Altai region is also considered a high-risk region because it borders with the Semipalatinsk region of Kazakhstan the region where the former Soviet nuclear test site was located. In the Altai region, the introduction of US screening led to an increase in the detection of thyroid cancer from 8,7% in 1992 to 20,3% in 1999.

A marked increase in incidence in Russia, the increase in incidence in middle age and as a result the change in expected exponential pattern of age-specific curve into inverted «U», a very high incidence to mortality ratio, a very high cancer survival rate, which statistically significantly correlates with incidence, a statistically significant correlation between the proportion of tumors detected at the first stage and the incidence of thyroid cancer, a statistically significant correlation between prevalence of thyroid cancer and the incidence is a clear evidence of overdiagnosis. We estimate that the number of overdiagnosed thyroid cancer in Russia over 27 years ranges from 99000 to 138000 cases. We do not have sufficient retrospective data to estimate more accurately the size of thyroid cancer overdiagnosis in Russia. Thyroid cancer incidence data for Russia overall is available only from 1989.

Keywords: thyroid cancer, incidence, mortality, trends, latent cancer, non-invasive follicular neoplasia, ultrasound screening, survival, overdiagnosis.

ипердиагностика – основной «драйвер» растущей эпидемии рака щитовидной железы (РЩЖ) в странах с высоким доходом. Более половины случаев РЩЖ у женщин являются результатом гипердиагностики, т.е. диагностики опухоли, вероятность прогрессии и метастазирования которой крайне низка и, соответственно, низка вероятность того, что она станет причиной смерти больного [1].

Анализ динамики заболеваемости РЩЖ показал, что в 12 развитых странах в течение 2 десятилетий количество случаев гипердиагностики этой формы рака составило более полумиллиона случаев: 470 тыс. женщин и 94 тыс. мужчин. Процент гипердиагностики варьировал среди женщин от 39% в Японии до 83% в Южной Корее, а среди мужчин – от 2% в Японии до 72% во Франции [2].

Необходимым условием для гипердиагностики является наличие «резервуара» клинически незначимых, скрытых (оккультных) новообразований. Для щитовидной железы наличие такого резервуара клинически незначимых новообразований известно давно. На вскрытии людей, умерших от различных причин, патологоанатомы случайно обнаруживали в щитовидной железе латентный рак – образование меньше 1 см в диаметре, имеющее гистологическую структуру папиллярного рака. При целевом поиске на вскрытиях латентные микрокарциномы щитовидной железы были обнаружены в 50–90% вскрытий [3].

Экстраполирование данных вскрытий позволило предсказать их частоту в популяции и сравнить этот показатель с риском смерти от РЩЖ. Соответственно, частота латентного РЩЖ в популяции должна также быть 50–90%. В то же время риск смерти от этой формы рака равен 0,1%, т.е. в 50–100 раз ниже [4].

Заболеваемость РЩЖ растет во всем мире, в то время как смертность снижается. Рост заболеваемости происходит в основном за счет 2 подтипов папиллярного рака: папиллярной микрокарциномы и фолликулярного варианта папиллярного рака. Большинство этих опухолей являются индолентными, т.е. не рецидивируют, не метастазируют и, соответственно, не приводят к смерти больного [5–7]. В США с 1973 по 2009 год заболеваемость РЩЖ выросла в 4 раза исключительно за счет папиллярного рака диаметром <2 см, в 10 раз – за счет опухолей диаметром <1 см [4, 8].

Большинство исследователей пришли к заключению, что рост заболеваемости РЩЖ является следствием повышенной диагностической активности и широкого распространения ультразвукового исследования (УЗИ) органов шеи, в результате которого выявляются клинически незначимые образования [4].

Быстрый рост заболеваемости той или иной формой рака в результате внедрения нового высокочувствительного метода диагностики при стабильной или относительно стабильной смертности указывает на возможность гипердиагностики. Анализ, проведенный в США за 30 лет (1975–2005 годы), показал, что рост заболеваемости РЩЖ не сопровождается ростом смертности [4].

Для того чтобы получить представление о влиянии гипердиагностики на уровень заболеваемости РЩЖ и ее динамику, мы провели детальный анализ заболеваемости и смертности от РЩЖ в зависимости от пола, возраста и других факторов, которые могли оказать влияние на величину этих показателей и направление их динамики.

Материалы и методы

Статистические данные заболеваемости и смертности от РЩЖ в России в целом и в частности в 84 ее административных регионах получены из базы данных НМИЦ онкологии им. П.А. Герцена (http://

www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors) [9]. Эти данные включают: стандартизованные по мировому стандартному населению показатели заболеваемости (СПЗ) на 100 тыс. населения, стандартизованные по мировому стандартному населению показатели смертности (СПС) на 100 тыс. населения, показатели повозрастной заболеваемости, процент больных с диагностированной I стадией заболевания, число больных РЩЖ, находящихся на учете. Двенадцать регионов были исключены из анализа ввиду малого количество случаев либо неполных данных за изучаемый период. Данные о заболеваемости РЩЖ в России в целом доступны с 1989 года, для административных регионов – с 1998 года, а данные смертности – только с 2011 года.

Для изучения динамики заболеваемости мы рассчитали ее изменение в процентах, коэффициент регрессии и показатель вероятности р. Для выяснения взаимосвязи между заболеваемостью РЩЖ и некоторыми другими переменными рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (Pearson). Использовались процедура GLM и CORR пакетов статистических программ SAS.

Для построения карт заболеваемости РЩЖ в России для каждого региона были вычислены средние стандартизованные показатели в 2011–2015 году. Для графического выполнения была использована процедура GMAP пакета статистических программ SAS версии 9.4. Уровни заболеваемости были разбиты на 7 классов. Карта построена при участии Мишеля Сманса (Michael Smans), сотрудника Международного института профилактики (International Prevention Research Institute, Lyon).

В расчетах избыточных случаев РЩЖ (гипердиагностика) по сравнению с ожидаемым числом на основании динамики повозрастной заболеваемости мы использовали 2 метода оценки ожидаемого числа опухолей. Первый основан на том, что для большинства эпителиальных опухолей заболеваемость (I) пропорциональна степенной функции возраста: $I = M * (age)^{K} [10]$.Мы получали параметры М и К ожидаемого распределения заболеваемости, исходя из предположения, что в старшей возрастной группе (80-84) фактическое распределение не подвержено искажениям. Ожидаемое распределение рассчитывалось для каждого года исследуемого периода.

Вторая оценка основывалась на распределении средней повозрастной заболеваемости в России в 1989–1991 годах. До 1989 года данных по заболеваемости РЩЖ нет. Для каждой возрастной группы исследуемого периода времени вычислялась разность (D) между фактическим числом диагнозов (N) и ожидаемой заболеваемостью ($N_{\rm exp}$), т.е. избыточное число заболевших: $D = N - N_{\rm exp}$.

Обозначим Р и R – численность населения и грубый показатель заболеваемости в исследуемый период времени в анализируемой возрастной группе

соответственно, а $R_{\rm exp}$ – ожидаемый грубый показатель заболеваемости. Учитывая, что:

N = $R^*P/100000$, а $N_{\rm exp}$ = $R_{\rm exp}^{}*P/100000$, получим: D = $P^*(R-R_{\rm exp}^{})/100000$. Сделав замену P = $N^*100000/R$, получим: D = $N^*(R-R_{\rm exp}^{})/R$ = $N^*(1-R_{\rm exp}^{})/R$).

Общее избыточное число диагнозов за исследуемый период определялось как сумма превышений по всем годам периода во всех возрастных группах, которое соответствует площади между кривыми графиками наблюдаемого и ожидаемого распределения заболеваемости, т.е. эта площадь является графической интерпретацией величины гипердиагностики.

Избыточное число определялось относительно:

- 1) ожидаемой повозрастной кривой за каждый календарный период;
- 2) кривой повозрастной заболеваемости РЩЖ за 1989–1981 года.

Результаты

В табл. 1 и 2 представлены усредненные СПЗ на 100 тыс. населения на 2000 год (1998–2002 годы) и 2013 год (2011–2015 годы); число случаев РШЖ за период 2011–2015 годы; изменение в показателях заболеваемости между этими двумя периодами; коэффициент регрессии; значение p для тренда заболеваемости; усредненный СПС на 100 тыс. на 2013 год (2011–2015 годы); отношение СПЗ к СПС, косвенный показатель выживаемости (100 – СПС/ СПЗ%).

Заболеваемость РШЖ в России растет. За период 1990-2015 годы регистрируемая заболеваемость РШЖ выросла в 3 раза у женщин и в 2,3 раза у мужчин. Наиболее выраженный рост имел место в период 1990-2000 годы, СПЗ у женщин вырос в 2,4 раза, рост в последующие годы значительно замедлился. У мужчин в период 1990-2000 годы заболеваемость выросла в 1,7 раза (рис. 1). Растет заболеваемость РШЖ и в детской популяции. За 10 лет (2008-2018 годы) заболеваемость у мальчиков выросла на 76% (ежегодный прирост 4,7%), у девочек - на 63% (ежегодный прирост 4,7%). Заболеваемость РЩЖ выше у женщин, чем у мужчин, с отношением, равным 4,3. В регионах с высокой заболеваемостью отношение выше – 5,2. Отмечается значительная региональная разница в заболеваемости.

Таблица 1. Заболеваемость раком щитовидной железы в России (женщины)

| Административные | СПЗ1 | | Число | Измене- | KP ² | p 3 | СПС4 | СПЗ/СПС | 100-СПС/ |
|----------------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|-----------------|------------|-----------|-----------|----------|
| регионы | 1998- 2002 | 2011- 2015 | случаев 2011-2015 | ние СПЗ % | KP | P | 2011-2015 | 2011-2015 | СПЗ% |
| Россия | 6,22 | 7,72 | 43059 | 24,2 | 0,117 | <0,001 | 0,44 | 17,4 | 94,3 |
| Центральный ФО | | | | | | | | | |
| Белгородская обл. | 6,12 | 5,95 | 350 | -2,8 | -0,009 | 0,854 | 0,48 | 12,34 | 91,9 |
| Брянская обл. | 17,52 | 32,9 | 1526 | 87,8 | 1,069 | <0,001 | 0,35 | 93,47 | 98,9 |
| Владимирская обл. | 1,94 | 6,17 | 366 | 218,5 | 0,308 | <0,001 | 0,7 | 8,79 | 88,7 |
| Воронежская обл. | 7,61 | 10,69 | 979 | 40,5 | 0,271 | <0,001 | 0,32 | 33,83 | 97,0 |
| Ивановская обл. | 5,59 | 4,83 | 228 | -13,6 | -0,026 | 0,571 | 0,28 | 17,11 | 94,2 |
| Калужская обл. | 5,2 | 11,72 | 443 | 125,2 | 0,488 | <0,001 | 0,42 | 27,64 | 96,4 |
| Костромская обл. | 2,19 | 3,38 | 92 | 54,5 | 0,091 | 0,089 | 0,5 | 6,82 | 85,2 |
| Курская обл. | 5,91 | 7,11 | 315 | 20,4 | 0,091 | 0,142 | 0,36 | 19,76 | 94,9 |
| Липетская обл. | 4,67 | 7,46 | 343 | 59,9 | 0,199 | 0,002 | 0,5 | 14,81 | 93,3 |
| г. Москва | 5,17 | 5,99 | 2934 | 15,8 | 0,083 | 0,006 | 0,39 | 15,28 | 93,5 |
| Московская обл. | 3,9 | 6,28 | 1773 | 61,1 | 0,198 | <0,001 | 0,48 | 13,19 | 92,4 |
| Орловская обл. | 12,37 | 11,21 | 336 | -9,4 | -0,118 | 0,521 | 0,51 | 21,98 | 95,5 |
| Рязанская обл. | 6,5 | 6,42 | 294 | -1,3 | -0,012 | 0,852 | 0,44 | 14,65 | 93,1 |
| Смоленская обл. | 2,38 | 3,32 | 121 | 39,4 | 0,064 | 0,017 | 0,36 | 9,34 | 89,2 |
| Тамбовская обл. | 8,09 | 5,97 | 250 | -26,3 | -0,157 | 0,051 | 0,4 | 14,92 | 93,3 |
| Тверская обл. | 9,42 | 7,83 | 435 | -16,9 | -0,136 | 0,277 | 0,43 | 18,39 | 94,5 |
| Тульская обл. | 6,11 | 9,62 | 600 | 57,6 | 0,29 | <0,001 | 0,51 | 18,94 | 94,7 |
| Ярославская обл. | 5,62 | 8 | 425 | 42,4 | 0,208 | <0,001 | 0,61 | 13,2 | 92,4 |
| Северо-Западный ФО | | | | | | | | | |
| Архангельская обл. | 4,56 | 7,79 | 360 | 70,9 | 0,251 | <0,001 | 0,34 | 22,92 | 95,6 |
| Вологодская обл. | 3,43 | 5,6 | 263 | 63,2 | 0,188 | 0,003 | 0,45 | 12,33 | 92,0 |
| Калининградская обл. | 4,49 | 3,41 | 124 | -23,9 | -0,078 | 0,018 | 0,42 | 8,21 | 87,7 |

| | | | | | ı | | | ı | |
|----------------------------|-------|-------|------|-------|--------|--------|------|-------|------|
| г. Санкт-Петербург | 3,52 | 8,57 | 1824 | 143,3 | 0,381 | <0,001 | 0,47 | 18,08 | 94,5 |
| Ленинградская обл. | 2,67 | 9,72 | 723 | 263,7 | 0,525 | <0,001 | 0,53 | 18,27 | 94,5 |
| Мурманская обл. | 4,95 | 10,55 | 317 | 113,1 | 0,442 | <0,001 | 0,41 | 25,6 | 96,1 |
| Новгородская обл. | 6,43 | 11,24 | 281 | 74,7 | 0,344 | 0,014 | 0,31 | 36,73 | 97,2 |
| Псковская обл. | 4,04 | 6,38 | 171 | 57,9 | 0,176 | 0,012 | 0,61 | 10,39 | 90,4 |
| Карелия рес. | 7,02 | 8,88 | 230 | 26,6 | 0,125 | 0,236 | 0,43 | 20,56 | 95,2 |
| Коми рес. | 3,87 | 12,24 | 406 | 215,9 | 0,636 | <0,001 | 0,41 | 29,7 | 96,7 |
| Южный ФО | | | | | | | | | |
| Краснодарский кр. | 20,81 | 16,77 | 3363 | -19,4 | -0,323 | 0,013 | 0,36 | 46,85 | 97,9 |
| Астраханская обл. | 2,64 | 2,8 | 112 | 6,3 | -0,013 | 0,778 | 0,38 | 7,46 | 86,4 |
| Волгоградская обл. | 3,63 | 5,22 | 548 | 43,5 | 0,149 | 0,002 | 0,45 | 11,54 | 91,4 |
| Ростовская обл. | 7,21 | 6,49 | 1073 | -10 | -0,046 | 0,157 | 0,49 | 13,19 | 92,4 |
| Адыгея рес. | 7,71 | 14,03 | 219 | 82 | 0,445 | 0,032 | 1,04 | 13,51 | 92,6 |
| Калмыкия рес. | 7,9 | 6,16 | 65 | -22,1 | -0,087 | 0,607 | 0,68 | 9,05 | 89,0 |
| Северо-Кавказский ФО | | | | | | | | | |
| Ставропольский кр. | 7,8 | 8,35 | 870 | 7,1 | 0,05 | 0,712 | 0,5 | 16,58 | 94,0 |
| Дагестан рес. | 2,02 | 3,01 | 248 | 49,1 | 0,085 | 0,005 | 0,42 | 7,23 | 86,2 |
| Кабардино-Балкария рес. | 3,83 | 5,52 | 162 | 44 | 0,132 | 0,01 | 0,6 | 9,14 | 89,1 |
| Карачаево-Черкесия рес. | 3,13 | 4,59 | 78 | 47 | 0,122 | 0,263 | 0,49 | 9,34 | 89,3 |
| Северная Осетия рес. | 2,48 | 6,96 | 170 | 180,4 | 0,319 | <0,001 | 0,34 | 20,59 | 95,1 |
| Приволжский ФО | | | | | | | | | |
| Пермский кр. | 4,02 | 8,2 | 809 | 103,7 | 0,328 | <0,001 | 0,4 | 20,5 | 95,1 |
| Кировская обл. | 4,39 | 8,25 | 439 | 88 | 0,332 | <0,001 | 0,32 | 25,79 | 96,1 |
| Нижегородская обл. | 2,03 | 4,42 | 599 | 118,2 | 0,188 | <0,001 | 0,43 | 10,24 | 90,3 |
| Оренбургская обл. | 4 | 7,45 | 566 | 86,3 | 0,255 | <0,001 | 0,47 | 15,85 | 93,7 |
| Пензенская обл. | 4,4 | 5,82 | 327 | 32,3 | 0,108 | 0,007 | 0,52 | 11,11 | 91,1 |
| Самарская обл. | 4 | 8,74 | 1168 | 118,2 | 0,362 | <0,001 | 0,37 | 23,87 | 95,8 |
| Саратовская обл. | 11,08 | 5,27 | 530 | -52,5 | -0,485 | <0,001 | 0,4 | 13,17 | 92,4 |
| Ульяновская обл. | 4,87 | 4,82 | 236 | -0,9 | -0,014 | 0,805 | 0,39 | 12,31 | 91,9 |
| Башкортостан рес. | 3,08 | 3,73 | 570 | 21,3 | 0,051 | 0,071 | 0,3 | 12,35 | 92,0 |
| Мордовия рес. | 3,36 | 3,92 | 129 | 16,7 | 0,044 | 0,39 | 0,22 | 17,5 | 94,4 |
| Татарстан рес. | 3,23 | 5,57 | 833 | 72,4 | 0,196 | <0,001 | 0,44 | 12,54 | 92,1 |
| Удмуртия рес. | 5,12 | 6,73 | 399 | 31,6 | 0,084 | 0,135 | 0,34 | 19,57 | 94,9 |
| Чувашия рес. | 4,31 | 4,95 | 232 | 14,9 | 0,058 | 0,328 | 0,27 | 18,35 | 94,5 |
| Уральский ФО | | | | | | | | | |
| Курганская обл. | 4,85 | 5,97 | 212 | 22,9 | 0,058 | 0,123 | 0,7 | 8,57 | 88,3 |
| Свердловская обл. | 7,23 | 7,98 | 1307 | 10,4 | 0,039 | 0,453 | 0,29 | 27,5 | 96,4 |
| Тюменская обл. | 9,92 | 9,88 | 499 | -0,4 | 0,055 | 0,645 | 0,26 | 37,41 | 97,4 |
| Челябинская обл. | 5,29 | 5,04 | 689 | -4,8 | -0,025 | 0,415 | 0,45 | 11,3 | 91,1 |
| Сибирский ФО | | | | | | | | | |
| Алтайский кр. | 23,05 | 21,85 | 2014 | -5,2 | -0,129 | 0,449 | 0,42 | 51,54 | 98,1 |
| Забайкальский кр. | 8,78 | 9,14 | 338 | 4,1 | 0,035 | 0,682 | 0,53 | 17,11 | 94,2 |
| Красноярский кр. | 4,16 | 7,2 | 794 | 73 | 0,234 | <0,001 | 0,59 | 12,21 | 91,8 |
| Иркутская обл. | 4,44 | 8,8 | 821 | 98,2 | 0,303 | 0,001 | 0,51 | 17,32 | 94,2 |
| Кемеровская обл. | 9,03 | 7,35 | 787 | -18,7 | -0,162 | 0,006 | 0,4 | 18,46 | 94,6 |
| Новосибирская обл. | 5,62 | 8,42 | 899 | 49,8 | 0,219 | <0,001 | 0,66 | 12,84 | 92,2 |
| Омская обл. | 11,59 | 15,09 | 1095 | 30,2 | 0,305 | <0,001 | 0,38 | 39,31 | 97,5 |

| Томская обл. | 9,65 | 5,33 | 222 | -44,7 | -0,319 | <0,001 | 0,59 | 8,98 | 88,9 |
|-----------------------|-------|-------|------|-------|--------|--------|------|-------|------|
| Бурятия рес. | 3,63 | 4,57 | 154 | 25,8 | 0,055 | 0,362 | 0,69 | 6,64 | 84,9 |
| Хакасия рес. | 1,1 | 4,96 | 105 | 352,6 | 0,332 | <0,001 | 0,35 | 14,09 | 92,9 |
| Дальневосточный ФО | | | | | | | | | |
| Камчатский кр. | 7,78 | 12,97 | 154 | 66,7 | 0,411 | 0,002 | 0,5 | 25,73 | 96,1 |
| Приморский кр. | 2,87 | 6,59 | 492 | 129,3 | 0,295 | 0,005 | 0,52 | 12,77 | 92,1 |
| Хабаровский кр. | 3,46 | 5,51 | 287 | 59,4 | 0,152 | 0,004 | 0,51 | 10,85 | 90,7 |
| Амурская обл. | 3,56 | 6,61 | 208 | 85,7 | 0,21 | <0,001 | 0,44 | 14,95 | 93,3 |
| Сахалинская обл. | 17,32 | 16,94 | 312 | -2,2 | 0,034 | 0,886 | 0,47 | 36,2 | 97,2 |
| Саха (Якутия) рес. | 6,09 | 5,26 | 158 | -13,7 | -0,079 | 0,204 | 0,3 | 17,52 | 94,3 |
| | | | | | | | | | |
| Средняя величина | 6,08 | 7,95 | 581 | 51,9 | 0,14 | 0,17 | 0,45 | 18,84 | 93,2 |
| Максимальное значение | 23,05 | 32,9 | 3363 | 352,6 | 1,07 | 0,886 | 1,04 | 93,47 | 98,9 |
| Минимальное значение | 1,1 | 2,8 | 65 | -52,5 | -0,49 | 0,001 | 0,22 | 6,64 | 84,9 |

 $^{^{1}}$ Стандартизованный показатель заболеваемости.

Таблица 2. Заболеваемость раком щитовидной железы в России (мужчины)

| Административные регионы | СПЗ1 | | Число Изменение | | | CTICA | OH2 (OH2) | 100 CHC/ | |
|-----------------------------|---------------|---------------|----------------------|----------|-----------------|-----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| | 1998- 2002 | 2011- 2015 | случаев 2011–2015 | СПЗ % | \mathbf{KP}^2 | P ³ | СПС4 2011-2015 | СП3/СПС 2011-2015 | 100-СПС/ СПЗ % |
| Россия | 1,33 | 1,79 | 7803 | 34,7 | 0,038 | <0,001 | 0,36 | 4,96 | 79,9 |
| Центральный ФО | | | | | | | | | |
| Белгородская обл. | 1,45 | 1,61 | 80 | 11,2 | 0,022 | 0,318 | 0,52 | 3,07 | 67,7 |
| Брянская обл. | 4,16 | 6,29 | 230 | 51,4 | 0,159 | <0,001 | 0,47 | 13,33 | 92,5 |
| Владимирская обл. | 0,84 | 1,10 | 48 | 30,5 | 0,027 | 0,151 | 0,55 | 2,01 | 50,0 |
| Воронежская обл. | 1,46 | 1,98 | 150 | 36,1 | 0,043 | 0,020 | 0,28 | 7,08 | 85,9 |
| Ивановская обл. | 1,39 | 1,50 | 50 | 8,1 | 0,016 | 0,448 | 0,59 | 2,53 | 60,7 |
| Калужская обл. | 1,21 | 2,28 | 64 | 89,1 | 0,077 | 0,040 | 0,27 | 8,59 | 88,2 |
| Костромская обл. | 0,87 | 0,82 | 19 | -5,5 | -0,004 | 0,770 | 0,19 | 4,42 | 76,8 |
| Курская обл. | 1,18 | 1,71 | 56 | 44,7 | 0,056 | 0,093 | 0,43 | 4,01 | 74,9 |
| Липетская обл. | 1,30 | 1,60 | 61 | 22,5 | 0,025 | 0,191 | 0,26 | 6,10 | 83,8 |
| г. Москва | 1,44 | 1,72 | 649 | 19,4 | 0,028 | 0,002 | 0,33 | 5,16 | 80,8 |
| Московская обл. | 0,99 | 1,38 | 306 | 40,2 | 0,035 | 0,001 | 0,31 | 4,40 | 77,5 |
| Орловская обл. | 2,87 | 2,70 | 63 | -5,9 | -0,010 | 0,823 | 0,43 | 6,34 | 84,1 |
| Рязанская обл. | 1,52 | 1,59 | 56 | 4,7 | 0,006 | 0,778 | 0,40 | 3,97 | 74,8 |
| Смоленская обл. | 0,90 | 0,91 | 26 | 2,0 | 0,001 | 0,935 | 0,34 | 2,72 | 62,6 |
| Тамбовская обл. | 0,93 | 1,20 | 41 | 29,1 | 0,019 | 0,243 | 0,22 | 5,50 | 81,7 |
| Тульская обл. | 1,47 | 2,53 | 123 | 72,4 | 0,073 | 0,010 | 0,30 | 8,54 | 88,1 |
| Тверская обл. | 1,43 | 1,77 | 76 | 23,6 | 0,038 | 0,075 | 0,25 | 7,13 | 85,9 |
| Ярославская обл. | 1,19 | 1,99 | 74 | 68,0 | 0,078 | 0,001 | 0,40 | 5,03 | 79,9 |
| Северо-Западный ФО | | | | | | | | | |
| Архангельская обл. | 1,12 | 1,78 | 62 | 59,2 | 0,058 | 0,008 | 0,23 | 7,67 | 87,1 |
| Вологодская обл. | 1,33 | 1,56 | 55 | 17,5 | 0,023 | 0,306 | 0,37 | 4,23 | 76,3 |
| Калининградская обл. | 1,21 | 1,18 | 36 | -2,0 | 0,004 | 0,801 | 0,43 | 2,75 | 63,6 |
| г. Санкт-Петербург | 1,15 | 1,88 | 278 | 63,5 | 0,060 | 0,005 | 0,42 | 4,46 | 77,7 |
| Ленинградская обл. | 0,82 | 2,15 | 117 | 163,5 | 0,098 | <0,001 | 0,45 | 4,78 | 79,1 |
| Мурманская обл. | 1,46 | 2,60 | 61 | 77,9 | 0,098 | 0,010 | 0,14 | 18,34 | 94,6 |

² Коэффициент регрессионный.

 $^{^{\}rm 3}$ Показатель статистической достоверности тренда.

⁴ Стандартизированный показатель смертности.

| Новгородская обл. | 1,27 | 2,34 | 44 | 84,2 | 0,100 | 0,050 | 0,44 | 5,26 | 81,2 |
|-------------------------|------|------|-----|---------------|--|-----------------|-------|-------|-------|
| Псковская обл. | 1,09 | 0,76 | 16 | -30,3 | -0,040 | 0,099 | 0,12 | 6,44 | 84,2 |
| Карелия рес. | 1,08 | 1,94 | 35 | 79,1 | 0,052 | 0,149 | 0,38 | 5,10 | 80,4 |
| Коми рес. | 1,44 | 2,90 | 73 | 102,0 | 0,108 | 0,007 | 0,43 | 6,68 | 85,2 |
| Южный ФО | | | | | | | | | |
| Краснодарский кр. | 2,87 | 3,50 | 571 | 21,9 | 0,054 | 0,007 | 0,40 | 8,65 | 88,6 |
| Астраханская обл. | 1,04 | 0,97 | 30 | -6,5 | 0,007 | 0,632 | 0,47 | 2,07 | 51,5 |
| Волгоградская обл. | 1,23 | 1,63 | 129 | 32,6 | 0,032 | 0,050 | 0,34 | 4,76 | 79,1 |
| Ростовская обл. | 1,78 | 1,70 | 228 | -4,4 | -0,005 | 0,809 | 0,44 | 3,90 | 74,1 |
| Адыгея рес. | 2,01 | 2,65 | 37 | 31,9 | 0,033 | 0,397 | 0,14 | 18,39 | 94,7 |
| Калмыкия рес. | 0,78 | 1,63 | 15 | 109,5 | 0,082 | 0,150 | 0,41 | 3,95 | 74,8 |
| Северо-Кавказский ФО | | | | | | | | | |
| Ставропольский кр. | 1,27 | 1,43 | 128 | 13,1 | 0,013 | 0,517 | 0,39 | 3,69 | 72,7 |
| Дагестан рес. | 0,96 | 0,97 | 69 | 1,3 | -0,001 | 0,970 | 0,32 | 3,05 | 67,0 |
| Кабардино-Балкария рес. | 1,28 | 1,58 | 36 | 23,2 | 0,021 | 0,480 | 0,33 | 4,73 | 79,1 |
| Карачаево-Черкесия рес. | 0,85 | 1,58 | 22 | 86,3 | 0,076 | 0,066 | 0,28 | 5,56 | 82,3 |
| Северная Осетия рес. | 0,89 | 1,55 | 31 | 74,4 | 0,041 | 0,106 | 0,43 | 3,59 | 72,3 |
| Приволжский ФО | | | | | | | | | |
| Пермский кр. | 1,02 | 1,52 | 117 | 49,4 | 0,043 | 0,019 | 0,23 | 6,51 | 84,9 |
| Кировская обл. | 1,03 | 1,87 | 79 | 81,0 | 0,067 | 0,006 | 0,37 | 5,01 | 80,2 |
| Нижегородская обл. | 0,80 | 1,04 | 109 | 29,8 | 0,020 | 0,061 | 0,31 | 3,35 | 70,2 |
| Оренбургская обл. | 1,48 | 1,40 | 84 | -5,4 | -0,014 | 0,503 | 0,36 | 3,84 | 74,3 |
| Пензенская обл. | 1,02 | 1,29 | 57 | 25,8 | 0,014 | 0,432 | 0,46 | 2,77 | 64,3 |
| Самарская обл. | 1,11 | 1,80 | 181 | 62,3 | 0,052 | 0,003 | 0,37 | 4,81 | 79,4 |
| Саратовская обл. | 2,33 | 1,59 | 124 | -31,7 | -0,062 | 0,041 | 0,31 | 5,18 | 80,5 |
| Ульяновская обл. | 1,18 | 1,50 | 60 | 26,6 | 0,032 | 0,051 | 0,40 | 3,74 | 73,3 |
| Башкортостан рес. | 0,93 | 0,66 | 80 | -29,0 | -0,017 | 0,058 | 0,25 | 2,62 | 62,1 |
| Мордовия рес. | 1,00 | 1,17 | 31 | 16,8 | 0,022 | 0,467 | 0,26 | 4,48 | 77,8 |
| Татарстан рес. | 0,89 | 1,42 | 162 | 60,0 | 0,043 | 0,006 | 0,32 | 4,42 | 77,5 |
| Удмуртия рес. | 1,14 | 1,31 | 64 | 14,7 | 0,022 | 0,207 | 0,43 | 3,02 | 67,2 |
| Чувашия рес. | 1,33 | 1,05 | 40 | -21,4 | -0,018 | 0,208 | 0,32 | 3,23 | 69,5 |
| Уральский ФО | -,00 | -,*> | | , | 0,000 | 0,200 | -,,,, | 3,-3 | |
| Курганская обл. | 0,94 | 1,21 | 32 | 29,0 | 0,011 | 0,657 | 0,51 | 2,38 | 57,9 |
| Свердловская обл. | 1,22 | 1,61 | 206 | 31,6 | 0,026 | 0,124 | 0,32 | 4,96 | 80,1 |
| Тюменская обл. | 1,68 | 2,77 | 108 | 65,2 | 0,020 | 0,002 | 0,32 | 11,73 | 91,3 |
| Челябинская обл. | 1,08 | 1,22 | 125 | 13,6 | 0,010 | 0,341 | 0,32 | 3,82 | 73,8 |
| Сибирский ФО | 1,00 | 1,22 | 12) | 13,0 | 0,010 | 0,541 | 0,52 | 3,02 | 7 3,0 |
| Алтайский кр. | 2.40 | 5 27 | 399 | 111,9 | 0,216 | <0,001 | 0,51 | 10.20 | 00.2 |
| Забайкальский кр. | 2,49 | 5,27 | | | <u> </u> | | | 10,38 | 90,3 |
| Красноярский кр. | 1,16 | 1,59 | 45 | 37,2 | 0,042 | 0,114 | 0,12 | 13,51 | 92,5 |
| Иркутская обл. | 0,79 | 1,54 | 130 | 95,4 | <u> </u> | 0,004 | 0,36 | 4,34 | 76,6 |
| Кемеровская обл. | 0,95 | 2,07 | 140 | 117,4 20,6 | 0,088 | <0,001 0,099 | 0,32 | 6,48 | 84,5 |
| Новосибирская обл. | 1,59 | 1,92 | 155 | | | | 0,38 | 5,10 | 80,2 |
| Омская обл. | 1,12 | 2,00 | 166 | 79,4 | 0,068 | <0,001 | 0,41 | 4,91 | 79,5 |
| Томская обл. | 1,73 | 2,73 | 149 | 57,8 | 0,080 | 0,002 | 0,23 | 11,77 | 91,6 |
| | 1,45 | 1,40 | 41 | -3,0 | -0,012 | 0,668 | 0,33 | 4,28 | 76,4 |
| Бурятия рес. | 0,97 | 1,25 | 31 | 28,3 | 0,012 | 0,492 | 0,52 | 2,41 | 58,4 |
| Хакасия рес. | 0,65 | 1,63 | 25 | 148,9 | 0,083 | 0,004 | 0,47 | 3,46 | 71,2 |

| Дальневосточный ФО | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|-----|-------|--------|--------|------|-------|------|
| Камчатский кр. | 1,53 | 3,52 | 37 | 130,4 | 0,162 | <0,001 | 0,79 | 4,46 | 77,6 |
| Приморский кр. | 0,75 | 1,76 | 108 | 136,5 | 0,081 | <0,001 | 0,53 | 3,33 | 69,9 |
| Хабаровский кр. | 0,87 | 1,47 | 54 | 68,5 | 0,044 | 0,037 | 0,36 | 4,10 | 75,5 |
| Амурская обл. | 0,70 | 1,34 | 34 | 90,1 | 0,054 | 0,040 | 0,80 | 1,68 | 40,3 |
| Сахалинская обл. | 3,01 | 3,37 | 52 | 12,2 | 0,024 | 0,681 | 0,58 | 5,81 | 82,8 |
| Саха(Якутия) рес. | 1,37 | 1,43 | 37 | 4,8 | -0,008 | 0,727 | 0,26 | 5,60 | 81,8 |
| Среднее значение | 1,32 | 1,83 | 104 | 42,98 | 0,04 | 0,25 | 0,37 | 5,49 | 76,9 |
| Максимальное значение | 4,16 | 6,29 | 649 | 163,5 | 0,216 | 0,97 | 0,8 | 18,39 | 94,7 |
| Минимальное значение | 0,65 | 0,66 | 15 | -31,7 | -0,062 | 0,001 | 0,12 | 1,68 | 40,3 |

¹ Стандартизованный показатель заболеваемости.

В табл. 1 и 2 и на рис. 2а и 2б представлены региональные различия в заболеваемости РЩЖ у женщин и мужчин. Очень высокая заболеваемость, особенно у женщин, отмечается в Брянской области (ж = 32,9, м = 6,3). Высокая заболеваемость зарегистрирована в Алтайском крае ($\kappa = 21.9$, $\kappa = 5.3$). Заболеваемость достаточно высока в других областях России, географически отдаленных от предыдущих регионов и друг от друга: на Сахалине (ж = 16,9, м = 3,4), в Краснодарском крае (ж = 16.8; м = 3.5), Омской области (ж = 15.1, м = 2,7). Выше среднего СПЗ на Камчатке (ж = 13,0, м = 3,5), Республике Коми (ж = 12.2, м = 2.9), в Калужской (ж = 11,7, M = 2,3), Орловской (ж = 11,2, M = 2,7), Новгородской областях (ж = 11,2, м = 2,3). В большинстве других административных регионов России заболеваемость РЩЖ низкая: СПЗ <7,5 у женщин и <1,8 у мужчин. Региональная разница в смертности от РШЖ менее выражена и варьирует в пределах 0,22-1,04 у женщин и 0.12-0.8 у мужчин.

Отношение заболеваемости к смертности (3/С) РЩЖ в России в целом равно 15,5 у женщин и 5,9 у мужчин. Однако этот показатель зависит от возраста: у женщин в возрастной группе 0-29 лет 3/C = 652; 30-34года 3/C = 687, 35-39 лет 3/C = 131; 40-44 года 3/C =81; 45-49 3/C = 76; 50-54 года 3/C = 52; 55-59 лет 3/C= 37; 60-64 года 3/С = 22. Следует подчеркнуть, что в возрасте до 24 лет был зарегистрирован 291 случай заболевания РЩЖ и ни одного случая смерти. У мужчин 3/С несколько ниже: в возрастной группе 0-29 лет 3/C = 31.8; 30-34 года 3/C = 60; 35-39 лет 3/C = 29; 40–44 года 3/C = 48; 45–49 лет 3/C = 31; 50–54 года 3/C= 7; 55–69 лет 3/C = 6; 60–64 года 3/C = 5 (табл. 3). У детей 0-14 лет диагностировано 49 случаев РЩЖ и ни одной смерти от него. У подростков 15–19 лет РЩЖ диагностирован в 138 случаях. Умер от этой причины 1 подросток. Соответственно отношение 3/С = 138. Отношение 3/С значительно варьирует и в зависимости от региона: от очень высокого в Брянской области (ж = 93.5) до очень низкого в Бурятии (ж = 6.6) (см. табл. 1). Разница в 3/С у мужчин ниже: от высокого в Адыгеи (м = 18,3) до низкого в Амурском крае (м = 1,68) (см. табл. 2).

На рис. 3 представлен график повозрастной динамики заболеваемости РЩЖ у женщин за период 1989-2015 годы. Наиболее резкий прогрессивный рост отмечен у женщин в возрасте 50-65 лет. Рост заболеваемости менее выражен у женщин старше 70 лет и практически отсутствует после 75 лет. У мужчин пик заболеваемости имеет место в возрасте в 60-69 лет. Форма (перевернутой U) повозрастных кривых РЩЖ, представленных на рис. 3, не характерна для эпителиальных опухолей. Они имеют обычно экспоненциальный характер, как это показано для 1989–1991, 1995–1997 и 2007–2009 годов на том же графике пунктирными линиями (ожидаемая повозрастная заболеваемость). То, что заболеваемость выше ожидаемых повозрастных кривых, в значительной степени является результатом гипердиагностики. Наши расчеты избыточной заболеваемости, т.е. числа гипердиагностированных случаев, исходя из ожидаемой экспоненциальной повозрастной кривой за каждый календарный период, показали, что за период 1989-2015 годы число избыточных диагнозов РЩЖ у женщин равно 124882. Это составляет 75% от общего количества (168311) зарегистрированных случаев РШЖ. У мужчин доля гипердиагностированных РЩЖ была 45%, что в абсолютных цифрах равно 13443 избыточным случаям из 30306 диагностированных случаев рака. Расчеты, исходя из повозрастной заболеваемости в 1989-1991 годах, показали более низкую долю гипердиагностики: 88426 случая, или 52% от общего числа диагностированных, РЩЖ у женщин и 10199случаев, или 34% от общего числа диагностированных, у мужчин. Необходимо учесть, что последние цифры, безусловно, занижены, так как в 1989–1991 году уже имела место гипердиагностика [11]. Скорее всего, несколько завышены и показатели гипердиагностики, основанные на ожидаемой повозрастной кривой. Между наблюдаемыми и ожидаемыми распределениями всегда есть некоторые различия. Например, по данным канцер-регистра г. Ленинграда в 1983–1987 годах повозрастные кривые заболеваемости РЩЖ расположены выше ожидаемых экспоненциальных,

² Коэффициент регрессионный.

³ Показатель статистической достоверности тренда.

⁴ Стандартизированный показатель смертности.

Таблица 3.

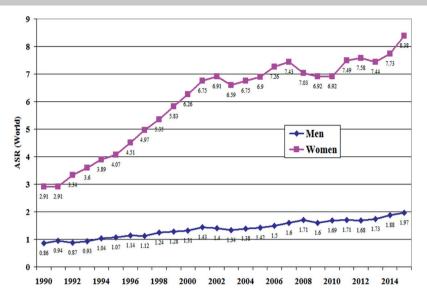


Рис. 1. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы в России (1990–2015)

Рак щитовидной железы (женщины). Россия, 2018. Отношение заболеваемости к смертности (3/C)

| Возраст | Заболели | /умерли | Отношение 3/С | | |
|---------|-----------|----------|---------------|------|--|
| | жен. | муж. | жен. | муж. | |
| Всего | 11101/721 | 2149/360 | 15,5 | 5,9 | |
| 0-14 | 33/0 | 16/0 | - | _ | |
| 15-19 | 98/0 | 40/1 | - | 40 | |
| 20-24 | 160/0 | 36/2 | - | 18 | |
| 25-29 | 361/1 | 67/3 | 361 | 22 | |
| 30-34 | 687/1 | 120/2 | 687 | 60 | |
| 35-39 | 789/6 | 174/6 | 131 | 29 | |
| 40-44 | 900/11 | 192/4 | 81 | 48 | |
| 45- 49 | 990/13 | 218/7 | 76 | 31 | |
| 50-54 | 1653/45 | 223/34 | 37 | 7 | |
| 55-59 | 1653/45 | 279/47 | 37 | 6 | |
| 60-64 | 1582/73 | 305/58 | 22 | 5 | |

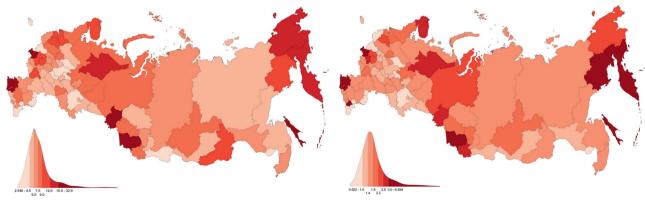


Рис. 2a. Заболеваемость раком щитовидной железы в административных регионах России (женщины). 2011–2015 гг.

Рис. 26. Заболеваемость раком щитовидной железы в административных регионах России (мужчины). 2011–2015 гг.

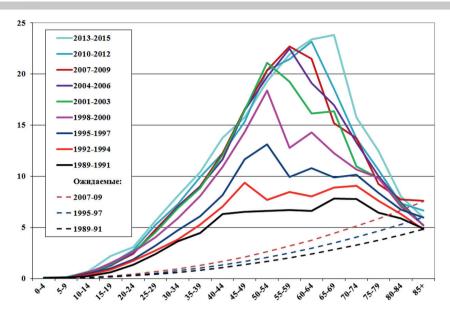


Рис. 3. Динамика заболеваемости по 5-летним возрастным группам РШЖ в 1989–2015 гг., ожидаемые повозрастные значения. Женщины, Россия.

а в этот временной период говорить о гипердиагностике нет основания [12].

Заболеваемость РШЖ среди женщин растет в 54 из 72 изучаемых административных регионов. Рост статистически достоверен (р<0,05) в 44 из них. СПЗ более чем удвоился в 12 регионах, среди них регионы с исходно низкой заболеваемостью (Республики Коми, Хакасия, Ленинградская, Владимирская области). В Брянской, Калужской и Тульской областях продолжается статистически значимый рост заболеваемости (p<0,001), в то время как в Алтайском и Краснодарском краях началось ее снижение. Снижение заболеваемости отмечается в 18 регионах. Однако статистический значимый тренд отмечен лишь в 4 регионах (см. табл. 1). У мужчин рост заболеваемости отмечен в 62 административных регионах, из них в 30 рост статистически значимый. Снижение заболеваемости имеет место в 10 регионах, но только в 1 тренд статистически значимый (см. табл. 2).

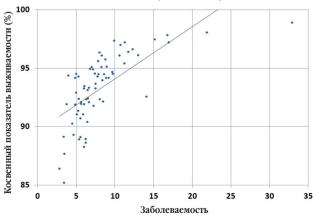


Рис. 4а. Корреляция (R=0.67, p<0.0001) между заболеваемостью (СПЗ) и косвенным показателем выживаемости больных раком щитовидной железы. Женщины, 2011–2015 гг.

Мы наблюдаем значительные региональные различия косвенных показателей выживаемости (100 - СПС/ СПЗ%) больных, особенно у женщин, с 98,9% (в Брянской области) до 86% (в Архангельской области). Отмечается выраженная корреляция между заболеваемостью и выживаемостью (коэффициент корреляции равен 0,67; p < 0,0001) (рис. 4a). У мужчин региональные различия в выживаемости также выражены: 92,5% (в Брянской области) и 52% (во Владимирской области). Отмечается статистически достоверная корреляция между заболеваемостью и выживаемостью (коэффициент корреляции равен 0,56; p < 0,0001) (рис. 4δ).

Доля РЩЖ, диагностированного на I стадии (опухоль, которая не выходит за пределы железы и размер которой ≤2 см), в России в целом для обоих полов составляет 52,4%. Однако отмечается значительная региональная вариабельность и этого параметра: от 80% в регионах с высокой заболеваемостью до 15% в

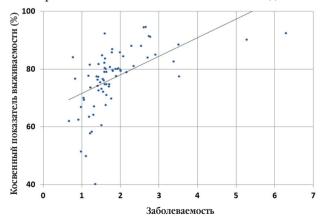


Рис. 4б. Корреляция (R=0.56, p<0.0001) между заболеваемостью (СПЗ) и косвенным показателем выживаемости больных раком щитовидной железы.

Мужчины, 2011–2015 гг.

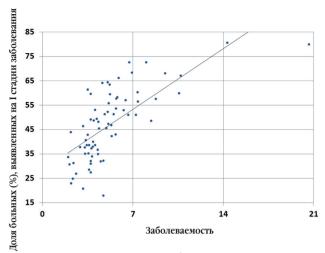
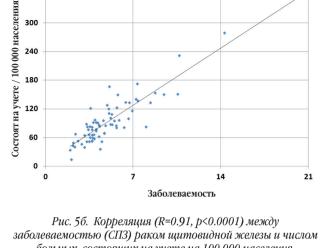


Рис.5a. Корреляция (R=0.69, p<0.0001) между заболеваемостью (СПЗ) раком щитовидной железы и долей больных (%), выявленных на первой стадии заболевания. Оба пола, 2011-2015 гг.



360

300

240

180

120

больных, состоящих на учете на 100 000 населения. Оба пола, 2011-2015 гг.

регионах с низкой заболеваемостью. Соответственно, эти две переменные величины коррелируют друг с другом (корреляционный коэффициент равен 0,69, р<0,0001) (рис. 5а).

Число больных РЩЖ, находящихся на учете, варьирует: в Брянской области – 401/100 000, в Алтайском крае - 304/100 000, Орловской области - 181/ 100000, Калужской области – 150/100 000, Тульской области – 145/100 000. В регионах с низкой заболеваемостью число больных РЩЖ, находящихся на учете, значительно ниже, например, в Смоленской области -45/ 100000 и Костромской - 52/ 100000. Отмечается статистически достоверная корреляция между заболеваемостью обоих полов и числом больных на 100 тыс. населения, находящихся на учете (рис. 56).

3а 10 лет (2005-2015 годы) выросло с 62 до 101 на 100 тыс. населения число больных РШЖ, находящихся на учете. В регионах высокого риска прирост наиболее выражен. В Брянской области с 200 до 401/ 100 000, в Алтайском крае - с 190 до 304/100 000 населения, в Краснодарском крае – 175 до 245/100 000 населения. Число больных, находящихся на учете, выросло и в регионах с низкой заболеваемостью, но прирост значительно меньше.

В России данные смертности от РЩЖ доступны только с 2011 года. За 5 лет смертность осталась без изменений как у женщин, так и у мужчин.

Обсуждение

Проведенный нами анализ показал, что заболеваемость РЩЖ в России и большинстве ее административных регионов растет. При этом мы наблюдаем выраженную межрегиональную вариабельность в уровне заболеваемости. Очень высокий СПЗ, особенно у женщин, зарегистрирован в Брянской области, в регионе повышенного риска. Население Брянской области подверглось воздействию радиоактивного

йода (131 I) в результате аварии на Чернобыльской АЭС, которая, как известно, произошла в 1985 году. Регионами повышенного риска принято считать также Калужскую, Орловскую и Тульскую области [11, 13]. Однако в этих областях СПЗ РЩЖ как минимум в 3 раза меньше, чем в Брянской области.

Нами отмечен выраженный рост заболеваемости РШЖ между 2000 и 2013 годами как у женщин, так и у мужчин в Брянской, Калужской, Тульской областях, но не в Орловской области. Необходимо отметить, что заболеваемость в Брянской области по сравнению с другими регионами повышенного риска уже была достаточно высока в 2000 году (ж = 17.5; м = 4.2).

Не вызывает сомнения, что основной причиной роста заболеваемости РЩЖ в этих регионах была экспозиция к радиоактивному йоду (131I) в детском и подростковом возрасте, что доказано во многих эпидемиологических исследованиях, проведенных не только в России, но и в Украине и Белоруссии. В этих исследованиях доказана связь между индивидуальной дозой 131 I, полученной в детском и подростковом возрасте, и риском развития РЩЖ [11, 13–15]. Однако в регионах повышенного риска, особенно, в Брянской области, рост заболеваемости РЩЖ в значительной степени является последствием скрининга с применением УЗИ органов шеи с последующей тонкоигольной биопсией и выявлением клинически незначимых образований [11, 13, 16]. По оценке этих исследований, только 40% выявленных в результате скрининга случаев РЩЖ могут быть результатом радиации. Соответственно 60% являются латентными опухолями, которые никогда бы не проявили себя клинически, если бы не были выявлены в результате скрининга. Большинство (94-95%) этих клинически незначимых образований имели гистологическое строение папиллярного рака. Учитывая, что между экспозицией к ¹³¹I и развитием рака должен быть латентный период в несколько лет, рост заболеваемости РЩЖ в первые 4 года после аварии на Чернобыльской АЭС (1987–1990 годы) рассматривается как результат скрининга. Эффект скрининга был также очевиден у ликвидаторов, у которых в первые годы после аварии число случаев РЩЖ было в 2,6 раза выше ожидаемого числа [13].

Алтайский край также считается регионом повышенного риска в связи с тем, что он граничит с Семипалатинской областью Казахстана, на территории которой находился Семипалатинский ядерный полигон [17]. Как и в других регионах повышенного риска, внедрение УЗИ-скрининга привело к повышению выявляемости РЩЖ с 8,7% в 1992 году до 20,3% в 1999 году. Авторы исследований отмечают, что «усовершенствования методов диагностики привело к выявлению маленьких папиллярных раков, размером 3–5 мм». Доля этих «микрораков» среди всех диагностированных РЩЖ в 1998 году достигла 52%. Соответственно выросло и число больных РЩЖ, находящихся на учете, – с 23 (в 1987 году) до 131 (в 2002 году) на 100 тыс. населения.

Заболеваемость РЩЖ высока и в других административных регионах России, географически отдаленных от районов, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС и от Семипалатинского полигона и друг от друга. В большинстве из них отмечается резкий рост заболеваемости РЩЖ, особенно у женщин, за период 2000–2013 годы. У нас нет научных данных, на основании которых можно было бы утверждать, что этот рост связан с воздействием на популяцию региона тех или иных факторов окружающей среды, предположительно канцерогенных для щитовидной железы, например радиочастотной радиации, дефицита йода и т.д. [18, 19].

Нами выявлена статистически достоверная корреляция между заболеваемостью РШЖ и показателем выживаемости больных, статистически достоверная корреляция между заболеваемостью РШЖ и долей (процентом) выявленных на I стадии случаев РШЖ и числом больных, находящихся на учете.

Следует обратить внимание на описанное нами крайне высокое отношение заболеваемости к смертности. Этот показатель особенно высок у молодых женщин. Считаем необходимым повторить, что не зарегистрировано ни одной смерти у женщин моложе 24 лет при 291 случае РЩЖ. Очень высоко отношение заболеваемости к смертности у женщин в возрасте 25–29 (361), 30–34 (687) и 35–39 лет (131). Хотя с возрастом это отношение уменьшается, но, тем не менее, остается очень высоким по сравнению с больными раком молочной железы, раком шейки матки и меланомой. Отношение заболеваемости к смертности при этих формах рака в России не превышает 8, 9 и 13,3, соответственно.

Особенную тревогу вызывает гипердиагностика РЩЖ у детей. У детей 0–14 лет обоих полов при

49 случаях заболевания не было зарегистрировано ни одной смерти. Не было зарегистрировано ни одной смерти и у девочек в возрасте 15–19 лет, при том, что у 98 девочек этого возраста был поставлен диагноз РЩЖ. У мужчин ситуация несколько иная, однако отношение заболеваемости к смертности тоже очень высокое. При этом заболеваемость РЩЖ у детей 0–14 лет растет. За 10 лет (2008–2018 годы) она выросла у мальчиков на 75%, а у девочек на 56%. Соответственно растет и гипердиагностика.

Дополнительная и убедительная поддержка гипотезы гипердиагностики получена нами в результате анализа повозрастных трендов РЩЖ за период 1989-2015 годы. Этот анализ показал выраженный рост заболеваемости, как у женщин, так и у мужчин среднего возраста (55-65 лет). В старших возрастных группах, особенно после 70 лет, рост заболеваемости практически отсутствует. Полученный нами тип повозрастных кривых роста заболеваемости РЩЖ не характерен для эпителиальных опухолей, которые согласно многостадийной модели канцерогенеза Armitage и Doll должны иметь экспоненциальный характер [10]. Однако они соответствуют повозрастным кривым РЩЖ в исследовании, проведенном в 12 развитых странах [2]. Авторы объясняют избыточные по сравнению с предсказанной моделью случаи РЩЖ гипердиагностикой, т.е. выявлением клинически незначимых бессимптомных образований. По их расчетам, в странах, в которых проводился анализ, за 2 десятилетия было гипердиагностировано более полумиллиона случаев РЩЖ. По нашим расчетам, исходя из 2 методов анализа, доля гипердиагностики РЩЖ у женщин за период 1989-2015 годы, т.е. за 27 лет, составляет 52-75%, что в абсолютных цифрах соответствует 88426-124882 случаям гипердиагностики, т.е. как минимум половина всех зарегистрированных случаев РЩЖ у женщин не является раком. Доля гипердиагностики РЩЖ у мужчин за этот же период составляет 34-45%, или в абсолютных числах соответствует 10199-13443 случаям, т.е. за период 1989-2015 годы как минимум одна треть зарегистрированных РЩЖ у мужчин гипердиагностированы. В общей сложности количество гипердиагностированных случаев РЩЖ в России за 27 лет составило от 99 тыс. до 138 тыс. Более точная оценка избыточных случаев, или гипердиагностики, в России невозможна, так как заболеваемость РЩЖ регистрируется только с 1989 года, а к этому времени УЗИ органов шеи уже получило значительное распространение и, соответственно, уже имела место гипердиагностика.

Гипердиагностика всегда сопровождается «гиперлечением», чаще всего ненужным или чрезмерным. Для того чтобы избежать агрессивной тактики лечения, которое обычно применяется в терапии больных с диагнозом «рак», эксперты Национального института рака США предложили исключить этот термин, характеризующий злокачественную опухоль, из но-

менклатуры новообразований с доброкачественным «индолентным» течением [20]. Наглядным примером изменения номенклатуры является выделение в новой классификации опухолей щитовидной железы ВОЗ неинвазивной фолликулярной опухоли с ядрами папиллярного типа [21–23]. Ранее это форма опухоли имела название «фолликулярный тип папиллярного рака с ядрами, характерными для папиллярного рака» (ICD-0). Необходимость такого изменения номенклатуры возникла в связи с тем, что множество исследований, в том числе и многоцентровые исследования, в которых участвовали около 30 патологов со всего мира, показали, что «фолликулярный тип папиллярного рака с ядрами, характерными для папиллярного рака» имеет доброкачественное клиническое течение и что 5- и 10-летняя выживаемость больных с этой формой опухоли равна 100%. Следовательно, термины «карцинома» и «рак» к этой форме опухоли неприменимы. Соответственно, требует изменения и «агрессивная» тактика лечения этих больных, которая включает тотальную тиреоидэктомию и адъювантную радиойодтерапию с последующей заместительной терапией йодом. Этот тип опухоли составляет 20% всех диагностированных РЩЖ в Европе [24].

European Society for Medical Oncology (ESMO) рекомендует при выборе тактики лечения больных с неинвазивной фолликулярной неоплазией с ядрами папиллярного типа придерживаться консервативной тактики, включая активное наблюдение за больными (watch full follow up), так как при этой опухоли риск рецидива <1% [25].

Консервативная тактика ведения больных папиллярной микрокарциномой – давно признанная альтернатива агрессивному лечению, которая неоднократно подтверждалась в рекомендациях АТА (American Thyroid Association) и других международных и национальных профессиональных организаций и, в частности, рекомендациях ESMO [26]. Однако известно, что многие больные, считают, что безопаснее удалить опухоль, чем за ней наблюдать. Поэтому врачу необходимо разъяснить больному преимущества консервативной тактики, т.е. преимущества активного наблюдения по сравнению с немедленным хирургическим вмешательством. Очевидны трудности преодоления сложившегося представления о необходимости незамедлительного

удаления любой опухоли, которую многие десятилетия культивировали представители медицинской профессии и в которую до сих пор верят многие наши коллеги, включая онкологов. Это касается в первую очередь клинически незначимых «индолентных» опухолей. Однако если больной предпочитает, чтобы опухоль была удалена, операцией выбора должна быть лобэктомия. Двадцатипятилетнее наблюдение за больными с локализованным папиллярным РЩЖ (<2 см в диаметре) в США не выявило никакой разницы в выживаемости больных в зависимости от объема операции (тиреоидэктомии или лобэктомии) [7].

Тиреоидэктомия с последующей заместительной терапией гормонами щитовидной железы остается распространенной практикой в нашей стране. Мы надеемся, что представленная статья повлияет на тактику лечения клинически незначимого, индолентного РЩЖ, который, как показало наше исследование, должен довольно часто встречаться в практике не только онкологов, но и врачей общей практики. В статье мы не даем формальных рекомендаций лечения больных клинически индолентным РЩЖ. Наша цель – обратить внимание медицинской общественности на проблему, которая касается многих тысяч больных, их здоровья и качества жизни.

Заключение

Выраженный рост заболеваемости в России и ее регионах, включая регионы высокого риска, очень высокое отношение заболеваемости к смертности, нехарактерный для злокачественной опухоли очень высокий показатель выживаемости больных РЩЖ, который статистически достоверно коррелирует с заболеваемостью, статистически достоверная корреляция между долей (%) опухолей, выявленных на І стадии, и заболеваемостью РЩЖ, статистически достоверная корреляция между числом больных РЩЖ, находящихся на учете, и заболеваемостью, - все указанное является несомненным доказательством гипердиагностики, т.е. выявления клинически незначимых образований, латентных опухолей, которые не прогрессируют, не рецидивируют, не дают метастазов и, соответственно, не приводят к смерти. Количество гипердиагностированных случаев РЩЖ в России за 27 лет наблюдения составило от 98 тыс. до 138 тыс. человек.

Список литературы

- 1. WHO. IARC. Overdiagnosis is a major driver of the thyroid cancer epidemic: up to 50-90% of thyroid cancers in women in high-income countries estimated to be overdiagnoses. № 246. Lyon, France: Press release; 2016.
- 2. Vaccarella S., Franceschi S., Bray F., Wild C.P., Plummer M., Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis// 2N Engl J Med. 2016. Vol. 375(7). P. 614–7.
- 3. *Harach H.R., Franssila K.O., Wasenius V.M.* Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study// Cancer. 1985. Vol. 56(3). P. 531–8.
 - 4. Welch H.G., Black W.C. Overdiagnosis in cancer// J Natl Cancer Inst. 2010. Vol. 102(9). P. 605–13.
- 5. Zevallos J.P., Hartman C.M., Kramer J.R., Sturgis E.M., Chiao E.Y. Increased thyroid cancer incidence corresponds to increased use of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration: a study of the Veterans Affairs health care system// Cancer. 2015. Vol. 121(5). P. 741–6.

- 6. *Vaccarella S., Dal Maso L., Laversame M., Bray F., Plummer M., Franceschi S.* The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries// Thyroid. 2015. Vol. 25(10). P. 1127–36.
- 7. Welch H.G., Doherty G.M. Saving Thyroids-Overtreatment of small papillary cancers// N Engl J Med. 2018. Vol. 379(4). P. 310–312.
- 8. Hoang J.K., Nguyen X.V., Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer: Answers to Five Questions// Acad Radiol. 2015. Vol. 22(8). P. 1024–9.
- 9. Злокачественные опухоли в России. [Электронный ресурс] URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant tumors.
- 10. Armitage P., Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis// Br J Cancer. 1954. Vol. 8(1). P. 1–12.
- 11. *Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksioutov M.A., Tumanov K.A., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Tsyb A.F.* Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period)// Radiat Prot Dosimetry. 2012. Vol. 151(3). P. 489–99.
- 12. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VI. Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L., Gao Y.-T., Ferlay J., Powell J. eds. Lyon: IARC Scientific Publications. 1992. № 120. P. 1033.
- 13. Кащеев В.В., Чекин С.Ю., Максютов М.А., Туманов К.А., Корело А.М., Кочергина Е.В., Власов О.К., Щукина Н.В., Иванов В.К. Оценка радиационных рисков и эффекта скрининга рака щитовидной железы среди населения Брянской и Орловской областей Российской Федерации// Радиацияириск. 2015. Том 24(1). С. 8–22.
- 14. Tronko M.D., Howe G.R., Bogdanova T.I., Bouville A.C., Epstein O.V., Brill A.B., Likhtarev I.A., Fink D.J., Markov V.V., Greenebaum E., Olijnyk V.A., Masnyk I.J., Shpak V.M., McConnell R.J., Tereshchenko V.P., Robbins J., Zvinchuk O.V., Zablotska L.B., Hatch M., Luckyanov N.K., Ron E., Thomas T.L., Voillequé P.G., Beebe G.W. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: thyroid cancer in Ukrain edetected during first screening //J Natl Cancer Inst. 2006. Vol. 98(13). P. 897–903.
- 15. Gavrilin Y., Khrouch V., Shinkarev S., Drozdovitch V., Minenko V., Shemiakina E., Ulanovsky A., Bouville A., Anspaugh L., Voillequé P., Luckyanov N. Individual thyroid dose estimation for a case-control study of Chernobyl-related thyroid cancer among children of Belarus-part I: 131I, short-lived radioiodines (132I, 133I, 135I), and short-lived radiotelluriums (131MTe and 132Te)// Health Phys. 2004. Vol. 86(6). P. 565–85.
- 16. *Ivanov V.K.*, *Gorsky A.I.*, *Tsyb A.F.*, *Maksyutov M.A.*, *Rastopchin E.M.* Dynamics of thyroid cancer incidence in Russia following the Chernobyl accident// J Radiol Prot. 1999. Vol. 19(4). P. 305.
- 17. Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н., Петрова В.Д. Писарева Л.Ф. Рак щитовидной железы в Алтайском крае// Барнаул: РИО АГМУ. 2003. С. 204.
- 18. *Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C., Squatrito S., Vigneri R.* Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors// J Cancer Epidemiol. 2013. P. 965212.
- 19. Carlberg M., Hedendahl L., Ahonen M., Koppel T., Hardell L. Increasing incidence of thyroid cancer in the Nordic countries with main focus on Swedish data// BMC Cancer. 2016. Vol. 16(426). P. 1–15.
- 20. Esserman L.J., Thompson I.M., Reid B., Nelson P., Ransohoff D.F., Welch H.G., Hwang S., Berry D.A., Kinzler K.W., Black W.C., Bissell M., Parnes H., Srivastava S. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription to change// Lancet Oncol. 2014. Vol. 15(6). P. 234–42.
- 21. *Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J.* WHO classification of tumours: Pathology and Genetics of tumours of Endocrine organs, 4th edition// Lyon, France: IARC Press. 2017. P. 66–143.
- 22. Понкина О.Н. Классификация опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 2017): Акцент на прогноз// Инновационная медицина Кубани. 2017. № 4(8). С. 53–59. 23. Абросимов А.Ю., Абдулхабирова Ф.М., Шифман Б.М. Фолликулярно-клеточные опухоли щитовидной
- 23. Абросимов А.Ю., Абдулхабирова Ф.М., Шифман Б.М. Фолликулярно-клеточные опухоли щитовидной железы: цитологические сопоставления в контексте новой международной классификации// Архивпатологии. − 2020. − № 20(82). − С. 15−22.
- 24. Nikiforov Y.E., Seethala R.R., Tallini G.,Baloch Z.W., Basolo F., Thompson L.D., Barletta J.A., Wenig B.M., Al Ghuzlan A., Kakudo K., Giordano T.J., Alves V.A., Khanafshar E., Asa S.L., El-Naggar A.K., Gooding W.E., Hodak S.P., Lloyd R.V., Maytal G., Mete O., Nikiforova M.N., Nosé V., Papotti M., Poller D.N., Sadow P.M., Tischler A.S., Tuttle R.M., Wall K.B., LiVolsi V.A., Randolph G.W., Ghossein R.A. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors//JAMA Oncol. 2016. Vol. 2(8). P. 1023–1029.
- 25. Filetti S., Durante C., Hartl D., Leboulleux S., Locati L.D., Newbold K., Papotti M.G., Berruti A., Committee E.G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger// Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. P. 1856–1883.
- 26. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer// Thyroid. 2016. Vol. 26(1). P. 1–133.

References

1. WHO. IARC. Overdiagnosis is a major driver of the thyroid cancer epidemic: up to 50-90% of thyroid cancers in women in high-income countries estimated to be overdiagnoses. Lyon, France: Press release; 2016; 246.

- 2. Vaccarella S., Franceschi S., Bray F., Wild C.P., Plummer M., Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. N Engl J Med. 2016; 375(7): 614-7. doi: 10.1056/NEJMp1604412.
- 3. Harach H.R., Franssila K.O., Wasenius V.M. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer. 1985; 56(3): 531-8.
 - 4. Welch H.G., Black W.C. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst. 2010; 102(9): 605-13. doi: 10.1093/jnci/djq099.
- 5. Zevallos J.P., Hartman C.M., Kramer J.R., Sturgis E.M., Chiao E.Y. Increased thyroid cancer incidence corresponds to increased use of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration: a study of the Veterans Affairs health care system. Cancer. 2015; 121(5): 741-6. doi: 10.1002/cncr.29122.
- 6. *Vaccarella S., Dal Maso L., Laversanne M., Bray F., Plummer M., Franceschi S.* The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries. Thyroid. 2015; 25(10): 1127-36. doi: 10.1089/thy.2015.0116.
- 7. Welch H.G., Doberty G.M. Saving Thyroids- Overtreatment of small papillary cancers. N Engl J Med. 2018; 379(4): 310-312. doi: 10.1056/NEJMp1804426.
- 8. Hoang J.K., Nguyen X.V., Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer: Answers to Five Questions. Acad Radiol. 2015; 22(8): 1024-9. doi: 10.1016/j.acra.2015.01.019.
 - 9. Malignant tumors in Russia. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant tumors.
- 10. Armitage P., Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. Br J Cancer. 1954; 8(1): 1-12. doi:10.1038/bjc.1954.1.
- 11. *Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksioutov M.A., Tumanov K.A., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Tsyb A.F.* Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period. Radiat Prot Dosimetry. 2012; 151(3): 489-99. doi: 10.1093/rpd/ncs019.
- 12. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI. Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L., Gao Y.-T., Ferlay J., Powell J., eds. Lyon: IARC Scientific Publications. 1992; 120: 1033.
- 13. Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maxyutov M.A., Tumanov K.A., Korelo A.M., Kochergina E.V., Vlasov O.K., Schukina N.V., Ivanov V.K. Radiation risk and screening effect of thyroid cancer among the population of Bryansk and Orel regions of the RussianFederation. Radiatziai risk. 2015; 23(1): 8-22.
- 14. Tronko M.D., Howe G.R., Bogdanova T.I., Bouville A.C., Epstein O.V., Brill A.B., Likhtarev I.A., Fink D.J., Markov V.V., Greenebaum E., Olijnyk V.A., Masnyk I.J., Shpak V.M., McConnell R.J., Tereshchenko V.P., Robbins J., Zvinchuk O.V., Zablotska L.B., Hatch M., Luckyanov N.K., Ron E., Thomas T.L., Voillequé P.G., Beebe G.W. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(13): 897-903. doi: 10.1093/jnci/djj244.
- 15. Gavrilin Y., Khrouch V., Shinkarev S., Drozdovitch V., Minenko V., Shemiakina E., Ulanovsky A., Bouville A., Anspaugh L., Voillequé P., Luckyanov N. Individual thyroid dose estimation for a case-control study of Chernobyl-related thyroid cancer among children of Belarus-part I: 131I, short-lived radioiodines (132I, 133I, 135I), and short-lived radiotelluriums (131MTe and 132Te). Health Phys. 2004; 86(6): 565-85.
- 16. *Ivanov V.K.*, *Gorsky A.I.*, *Tsyb A.F.*, *Maksyutov M.A.*, *Rastopchin E.M.* Dynamics of thyroid cancer incidence in Russia following the Chernobyl accident. J Radiol Prot. 1999; 19(4): 305.
- 17. Lazarev A.F., Shshchehet Y.N., Petrova V.D., Pisareva L.F. Thyroid cancer in Altai region. Barnaul: RIO ASTM. 2003: 204. (In Russ)
- 18. *Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C., Squatrito S., Vigneri R.* Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. J Cancer Epidemiol. 2013; 2013: 965212. doi: 10.1155/2013/965212.
- 19. Carlberg M., Hedendahl L., Abonen M., Koppel T., Hardell L. Increasing incidence of thyroid cancer in the Nordic countries with main focus on Swedish data. BMC Cancer. 2016; 16(426): 1-15. doi: 10.1186/s12885-016-2429-4.
- 20. Esserman L.J., Thompson I.M., Reid B., Nelson P., Ransohoff D.F., Welch H.G., Hwang S., Berry D.A., Kinzler K.W., Black W.C., Bissell M., Parnes H., Srivastava S. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription to change. Lancet Oncol. 2014; 15(6): 234-42. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70598-9.
- 21. *Lloyd R.V.*, *Osamura R.Y.*, *Kloppel G.*, *Rosai J.* WHO classification of tumours: Pathology and Genetics of tumours of Endocrine organs, 4th edition. Lyon, France: IARC Press. 2017; 66-143.
- 22. *Ponkina* Ö.N. Classification for thyroid gland tumors (WHO, 2017): Attention to prognostic factors. Innovative medicine of Kuban.2017; 4(8): 53-59.
- 23. Abrosimov A.Yu., Abdulkhabirova F.M., Shifman B.M. Thyroid follicular cell tumors: cytohistological comparisons in the context of the new international classification. Pathology Archive. 2020; 20(82): 15-22.
- 24. Nikiforov Y.E., Seethala R.R., Tallini G.,Baloch Z.W., Basolo F., Thompson L.D., Barletta J.A., Wenig B.M., Al Ghuzlan A., Kakudo K., Giordano T.J., Alves V.A., Khanafshar E., Asa S.L., El-Naggar A.K., Gooding W.E., Hodak S.P., Lloyd R.V., Maytal G., Mete O., Nikiforova M.N., Nosé V., Papotti M., Poller D.N., Sadow P.M., Tischler A.S., Tuttle R.M., Wall K.B., LiVolsi V.A., Randolph G.W., Ghossein R.A. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. JAMA Oncol. 2016; 2(8): 1023-1029.
- 25. Filetti S., Durante C., Hartl D., Leboulleux S., Locati L.D., Newbold K., Papotti M.G., Berruti A., Committee E.G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. Ann. Oncol. 2019; 30: 1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
- 26. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doberty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 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.