

СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.П. Маколина, Н.М. Платонова

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Н.П. Маколина — аспирант ФГБУ ЭНЦ; Н.М. Платонова — доктор мед. наук, главный научный сотрудник ФГБУ Эндокринологический научный центр

Modern paradigm of postoperative management in patients with well-differentiated thyroid cancer

N.P. Makolina, N.M. Platonova

Federal Endocrinological Research Center, Moscow

Под парадигмами я подразумеваю признанные всеми научные достижения, которые в течение определенного времени дают модель постановки проблем и их решений научному сообществу.

Томас Кун

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью эндокринной системы [1]. Стандартизованный показатель заболеваемости РЩЖ в различных странах мира варьирует от 0,8 до 9,4 случая на 100 000 населения в год среди женщин и от 0,6 до 2,6 случая на 100 000 населения в год среди мужчин [6]. В России заболеваемость РЩЖ достигает 8000 новых случаев в год [2].

Хотя географические вариации заболеваемости РЩЖ и существуют, огромное влияние на показатели заболеваемости оказывают различия между странами в обеспеченности диагностическими ресурсами и в первую очередь доступности УЗИ. Наиболее высокие показатели заболеваемости (а, по сути, выявляемости) демонстрируют экономически развитые государства благодаря высокому уровню развития здравоохранения в целом и диагностики заболеваний ЩЖ в частности. Неуклонный рост заболеваемости РЩЖ обусловлен в первую очередь ранним выявлением заболевания. Это подтверждают данные эпидемиологических исследований, свидетельствующие о смещении за последние десятилетия клинического спектра опухолей в сторону группы низкого клинического риска [11]. L. Davies и соавт. указывают, что в США заболеваемость РЩЖ с 1975 по 2004 г. увеличилась с 3,6 до 8,7 на 100 000 населения в год,

т.е. в 2,4 раза. При этом практически весь прирост обусловлен увеличением заболеваемости папиллярным раком ЩЖ (с 2,7 до 7,7 на 100 000 населения в год) и в основном за счет обнаружения образований размером менее 2 см. Не было выявлено никаких существенных изменений в заболеваемости РЩЖ других гистологических типов: медулярным и анапластическим. Показатель смертности от РЩЖ был стабильным в период между 1973 и 2002 г. (около 0,5 на 100 000) [7].

Злокачественные новообразования ЩЖ весьма полиморфны по гистологическим типам, клиническому течению и прогнозу. В международной гистологической классификации ВОЗ, опубликованной Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) в 2004 г., злокачественная опухоль ЩЖ может быть представлена более чем 10 различными гистологическими типами. Большинство случаев РЩЖ (90–95%) представлено опухолями из фолликулярного эпителия с низким потенциалом опухолевой агрессии и благоприятным прогнозом — высокодифференцированными формами РЩЖ (ВДРЩЖ) [1, 18]. В структуре гистологических типов ВДРЩЖ наиболее распространенным является папиллярный тип (около 85% случаев), второе место занимает фолликулярный (около 10%), оставшаяся доля приходится на гюртлеклеточный (оксифильный) вариант [9, 18]. Цитологические и гистологические особенности типов ВДРЩЖ отражаются в поведении опухоли, тем не менее в преобладающем большинстве случаев их сходства перевешивают различия и

Для корреспонденции: Платонова Надежда Михайловна — 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11.

все они рассматриваются вместе. Так, в работе В.Н. Lang и соавт. показано, что 10- и 15-летняя выживаемость больных фолликулярным и классическим вариантами папиллярного типа ВДРЩЖ не различается; М. Luster и соавт. не выявили различий между папиллярным и фолликулярным типами ВДРЩЖ по частоте случаев мультифокального роста и отдаленных метастазов; F. Verburg и соавт. установили, что 20-летняя выживаемость при папиллярном РЩЖ составляет 90,6%, а при фолликулярном — 73,7% ($p < 0,001$), а также, что морфологическая форма не влияет на прогноз ВДРЩЖ.

Хирургическое вмешательство является первым и поэтому основным методом лечения РЩЖ, это признано всеми специалистами. Знания и опыт, приобретенные за последние десятилетия в области лечения РЩЖ, определили эволюцию подходов к хирургическому лечению. Претерпели существенные изменения взгляды на технику и объем операции, которые до сих пор представляют предмет острых дискуссий. В 2006 г. Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американская ассоциация эндокринных хирургов, а также Европейская тиреоидологическая ассоциация достигли соглашения в том, что в качестве начального лечения ВДРЩЖ должна быть выполнена тотальная или предельно-тотальная тиреоидэктомия. Такой объем оперативного вмешательства считается методом выбора, особенно в том случае, если диагноз установлен до операции, размер узла > 1 см, если существует указание (подозрение) на метастатическое поражение, мультифокальный рост и семейный анамнез в отношении РЩЖ. Хирургическое лечение в последующем может быть дополнено радиойодтерапией (РЙТ). Послеоперационная терапия радиоактивным йодом преследует три главные цели [3, 11]:

1. Радиойодабляция — разрушение микроскопических фокусов рака и резидуальной ткани ЩЖ, предотвращающее тем самым рецидивы заболевания.
2. Обнаружение по результатам сцинтиграфии всего тела через 2–5 дней после введения лечебной активности ^{131}I не диагностированных ранее очагов РЩЖ.
3. Повышает информативность определения сывороточного тиреоглобулина (ТГ) как специфического опухолевого маркера в дальнейшем динамическом наблюдении больных.

Радиоактивные изотопы обладают аналогичными стабильному изотопу йода (^{127}I) химическими свойствами, что позволяет успешно использовать их в диагностике и лечении РЩЖ в течение уже более 60 лет [8]. Открытие радиоизотопов йода произошло в 1933–1934 гг., ^{131}I был впервые получен на циклотроне Университета Калифорнии в 1936 г. В 1942 г.

была предпринята первая попытка применения ^{131}I с терапевтической целью при РЩЖ, а в конце 50-х годов РЙТ окончательно вошла в клиническую практику при различных заболеваниях ЩЖ.

Лечение ВДРЩЖ радиоактивным йодом основано на сохранении способности опухолевых клеток к избирательной концентрации и длительном его удержании. Указанное свойство присуще только новообразованиям, происходящим из фолликулярного эпителия, содержащим в своей структуре коллоидообразующие фолликулы. Однако в отличие от нормальных тиреоцитов потенциал опухолевых клеток ВДРЩЖ к накоплению йода ниже вследствие их структурного и функционального атипизма. Наиболее интенсивное накопление радиоактивного йода отмечается при классических вариантах строения папиллярного и фолликулярного РЩЖ [9, 10]. Значительно хуже йод захватывают другие варианты папиллярной карциномы (столбчато-клеточный, солидный, высококлеточный, криброзный, диффузный склерозирующий), а также гюртле-клеточные и светлоклеточные варианты карцином. Также следует отметить, что дифференцированная карцинома может подвергнуться трансформации с полной утратой дифференцировки и соответственно способности к накоплению йода.

Для лечения используется изотоп ^{131}I с периодом полураспада — $T_{1/2} = 8,04$ дня. Изотоп ^{131}I распадается с испусканием сложного спектра β - и γ -излучения. Терапевтический эффект обусловлен излучением β -частиц, пробег которых *in vivo* не превышает 0,5–2,6 мм. Присутствие γ -квантов в большей степени используется для осуществления дозиметрического контроля и для визуализации распределения и накопления изотопа в организме при сцинтиграфии всего тела.

Масштабные ретроспективные клинко-эпидемиологические исследования, выполненные за последние годы, убедительно доказывают, что адьювантная РЙТ позволяет значительно снизить риск развития рецидива заболевания [12–15] и повысить общую выживаемость больных ВДРЩЖ [16, 17]. Однако ряд других крупных ретроспективных исследований показывает, что для большинства пациентов группы низкого риска РЙТ не улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [18–25].

Наряду с показаниями к проведению РЙТ оптимальная величина стандартной (фиксированной) аблативной активности также является одним из наиболее обсуждаемых вопросов. Диапазон используемой при РЙТ активности ^{131}I составляет от 30 до 200 мКи [35]. Исследования показали, что активности ^{131}I от 30 до 100 мКи в общем дают сходные результаты по успешной абляции резидуальной тиреоидной

ткани [29, 30] и частоте рецидивов заболевания [24]. И хотя по результатам проспективного рандомизированного исследования [33] не выявлено достоверных различий в эффективности абляции при использовании фиксированных активностей ^{131}I 1100 МБк (30 мКи) или 3700 МБк (100 мКи), в настоящее время отмечается тенденция к использованию более высоких активностей радиоактивного йода [31, 32], наиболее часто используются средние 50–75 мКи [34, 35]. Высокие активности ^{131}I (100–200 мКи) обычно требуются при наличии регионарных и/или отдаленных метастазов, больших остатках тиреоидной ткани после операции, а также в случае более “агрессивного” гистологического варианта строения опухоли [5, 36–38].

Поглощение йода тиреоцитами происходит под влиянием тиреотропного гормона (ТТГ), однако эта функциональная способность у клеток ВДРЩЖ невысока и для ее усиления необходим высокий уровень ТТГ [1]. Поэтому процедура введения радиоактивного йода с лечебной или диагностической целью требует особой подготовки, заключающейся в стимуляции продукции ТТГ. Повышение уровня ТТГ может быть достигнуто либо отменой приема левотироксина (L-T_4), либо использованием рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ).

Не проведены еще контролируемые исследования, оценивающие надлежащий уровень эндогенного ТТГ для оптимальной терапии радиоактивным йодом или диагностической сцинтиграфии всего тела (СВТ). На настоящий момент известно, что уровень ТТГ ≥ 30 мЕД/л ассоциирован с повышенным потреблением радиофармпрепарата опухолевой тканью [4, 6, 26, 34], поэтому именно этот уровень принято считать достаточным для проведения РЙТ и СВТ [48]. Тем не менее на практике такое повышение уровня ТТГ многими считается недостаточным.

Классическим методом эндогенной стимуляции продукции ТТГ является прекращение приема L-T_4 на срок 4–6 нед [6, 12, 44–46], что неизбежно приводит к развитию гипотиреоза, проявляющегося в разной степени выраженными когнитивными нарушениями, эмоциональными дисфункциями, физическим дискомфортом, рисками для здоровья пациентов пожилого возраста или с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, нарушением качества жизни и трудоспособности. Длительный период нахождения больного в состоянии гипотиреоза диктовал необходимость разработки иных протоколов подготовки к РЙТ, наиболее широкое практическое применение получил временный переход на прием трийодтироина (L-T_3) в течение 2–4 нед с последующей его отменой за 10–14 дней до РЙТ [6, 49, 50].

Ряд авторов [47, 51, 53, 54, 56] ставят под сомнение клиническую ценность и выгоды использования временного назначения L-T_3 в подготовке к РЙТ, указывая, что концентрация ТТГ лучше растет без перехода на терапию L-T_3 . D.I. Serhal и соавт. [52], изучавшие динамику уровня ТТГ на фоне отмены L-T_4 , установили повышение ТТГ ≥ 30 мЕД/л после отмены в среднем через 22 ($18,1 \pm 4,1$) дня более чем у 95% пациентов. R. Leboeuf и соавт. [55] пришли к выводу, что отмена L-T_4 на 2–3 нед является простым и достаточным методом для эндогенной стимуляции ТТГ ≥ 30 мЕД/л у большинства пациентов без увеличения негативных последствий гипотиреоза. При этом авторы отмечают, что на достижение уровня ТТГ ≥ 30 мЕД/л на фоне полной отмены приема L-T_4 потребовалось меньше времени, чем на протокол отмены с использованием L-T_3 , в среднем 2–3 нед (17 ± 9 дней) против 4–5 нед (32 ± 4 дня) соответственно. Трехнедельный интервал отмены L-T_4 также указывается в обновленных (ноябрь 2009 г.) рекомендациях Американской тиреоидологической ассоциации (АТА) по ведению пациентов с ВДРЩЖ [26].

Альтернативным вариантом эндогенной стимуляции ТТГ и сопоставимым с ним по эффективности является введение рчТТГ, позволяющее продолжить терапию препаратами L-T_4 и избежать развития гипотиреоза [39–41]. Как показал недавно проведенный метаанализ 46 исследований, чувствительность и специфичность измерения уровня ТГ после отмены L-T_4 составляют 96 и 95% соответственно, для ТГ после введения рчТТГ – 92 и 88%. С диагностической точки зрения рчТТГ и метод отмены L-T_4 в отношении чувствительности и специфичности являются эквивалентными [75–78]. Наибольшие преимущества использования экзогенной стимуляции рчТТГ можно выделить для некоторых групп пациентов [42, 43]:

1. Пациенты, у которых отмена L-T_4 представляет угрозу из-за последствий долгосрочной стимуляции ТТГ опухолевой массы (метастазы в головной мозг, позвоночник; высокий риск декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний).
2. Пациенты с опухолями, обладающими выраженной биологической агрессивностью и низким поглощением йода (склерозирующий вариант и столбчатый вариант папиллярного рака, гистологические варианты фолликулярной карциномы, гюртле-клеточный рак и др.).
3. Пациенты с гипоталамо-гипофизарными изменениями.

Проспективное контролируемое рандомизированное исследование по изучению влияния методов стимуляции ТТГ на качество жизни пациентов не

выявило значимых различий в успешности РЙТ после введения рчТТГ или отмены L-T₄ (успех РЙТ 91,7 и 97,1% соответственно), а качество жизни пациентов полностью сохраняется при использовании рчТТГ [57].

Частота негативных эффектов, сопровождающих лечение радиоактивным йодом, напрямую зависит от назначаемой активности. Наиболее подвержены лучевому воздействию слюнные железы. Дисфункция слюнных и слезных желез, по мнению R.Solans и соавт., имеется у трети больных, получивших РЙТ, и у большинства носит транзиторный характер [58].

Послеоперационное определение стадии РЩЖ, как и для других типов рака, используется: 1) для прогнозирования в случае конкретного пациента; 2) для принятия аргументированного решения о необходимости послеоперационной адъювантной терапии, включая РЙТ и супрессивную терапию; 3) для планирования частоты и объема последующего наблюдения; 4) для правильной координации работы специалистов различных областей благодаря сопоставимости клинических данных [26].

Для классификации РЩЖ по стадиям за последние десятилетия было предложено более 15 систем, наибольшее практическое применение получили: pTNM, CAEORTC (Европейская группа по изучению РЩЖ), AMES (Клиника Lahey, США), AGES (Клиника Mayo, США), MACIS (Клиника Mayo, США), NTCTCS (Национальная объединенная группа по лечению РЩЖ, США) [12, 22, 23, 59, 63–65]. Все без исключения системы формируют прогноз в отношении отдаленных результатов, учитывая ключевые факторы: возраст больного на момент диагностики заболевания, размер первичной опухоли, наличие экстратиреоидной инвазии и отдаленных метастазов; другие факторы варьируют в различных системах, включают степень гистологической дифференцировки опухоли, радикальность хирургического вмешательства, пол пациента и др. Ни одна из систем не продемонстрировала своего явного превосходства над другими [59]. Каждая из систем в большинстве случаев (70–85%) позволяет идентифицировать пациентов группы низкого риска смерти, которым показан режим диспансерного наблюдения, менее агрессивный, чем стратегия наблюдения пациентов группы высокого риска [59].

Общепризнанной во всем мире является классификация по системе pTNM Международного противоракового союза, UICC (франц. Union Internationale Contre le Cancer). В США действует классификация pTNM Американской объединенной комиссии по раку, AJCC (American Joint

Comission on Cancer), последняя, 6-я, редакция (2002 г.) которой аналогична классификации pTNM UICC [60–62]. В 2006 г. были опубликованы Европейский (F. Pacini и соавт.) и Американский (D.S. Cooreg и соавт.) консенсусы по ведению больных ВДРЩЖ, рекомендующие к использованию классификацию pTNM (UICC/AJCC, 2002).

Необходимо отметить, что все системы стратификации риска (в том числе и классификация pTNM UICC/AJCC) основываются только на показателях общей выживаемости, прогнозируя высокий или низкий риск летальности от рака, они не могут предсказать риск рецидива.

Для оценки риска рецидива была разработана система стратификации рисков. Эта трехуровневая система основана на распределении больных по группам, учитывая возраст, стадию, характер роста, гистологический вариант и размер опухоли, наличие отдаленных метастазов [6, 26, 67–70].

Стратификация рисков для пациентов с ВДРЩЖ

(Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2010)

Группа (очень низкого) минимального риска – солитарная опухоль T1 (≤ 1 см) N0M0 без прорастания капсулы ЩЖ.

Группа низкого риска – опухоль T1 (> 1 и ≤ 2 см) N0M0 или T2 (≤ 4 см) N0M0, или первично-множественная опухоль T1mN0M0.

Группа высокого риска – любая опухоль T3N0M0 или T4N0M0 либо наличие региональных или отдаленных метастазов при любой опухоли (T любая N1 или M1).

На основании данных A.R. Shaha, выживаемость пациентов в группе минимального риска составляет 99%, в группе низкого риска – 87%, в группе высокого риска – 57% [66].

В Европейском консенсусе по диагностике и лечению ВДРЩЖ и Национальных клинических рекомендациях на основании стратификации больных по группам клинического риска рецидива/прогрессирования заболевания определен дифференцированный подход к проведению РЙТ [4, 6]:

1. Группа очень низкого (минимального) риска: послеоперационная РЙТ не показана. Снижения частоты рецидивов и риска летального исхода не выявлено.

2. Группа низкого риска: показания определяют индивидуально. Однозначного мнения, должна ли терапия ¹³¹I применяться у всех пациентов или только у тех, у которых есть сомнения в полном хирургическом удалении ЩЖ, нет. Однозначного мнения нет и относительно оптимальных лечебных до-

зах ^{131}I , и о методе стимуляции его захвата (эндогенном или с помощью рчТТГ).

3. Группа высокого риска: послеоперационная РЙТ показана всем больным, так как достоверно уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость.

Последние данные свидетельствуют о том, что для мультифокальной папиллярной микрокарциномы, когда все очаги <1 см, РЙТ не является профилактикой рецидива [27, 28]. Таким образом, в то время как РЙТ не может быть рекомендована всем больным ВДРЩЖ, для некоторых пациентов совокупность неблагоприятных факторов, включающая некоторые гистологические варианты строения опухоли, ее размер и расположение, состояние лимфатических узлов, возраст пациента, в определенной степени увеличивает риск рецидива или метастазирования и оправдывает проведение абляции ^{131}I .

Послеоперационное наблюдение пациентов, получивших радикальное лечение по поводу ВДРЩЖ: тиреоидэктомия и по показаниям РЙТ

(Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВДРЩЖ, 2008)

Технологические инновации последних десятилетий и клинические исследования, изложенные в стандарте GCP (Good Clinical Practice, “Надлежащая клиническая практика”), значительно изменили подход к послеоперационному наблюдению пациентов с ВДРЩЖ, однако не смогли решить некоторых проблем и ряд вопросов остается активно обсуждаемым.

На наш взгляд, при рассмотрении современных представлений о динамическом наблюдении больных ВДРЩЖ уместно использование термина “парадигма”, представляющего совокупность теоретических и методологических положений, признаваемых данным научным сообществом на известном этапе развития науки. Говоря о парадигме динамического наблюдения больных ВДРЩЖ, мы в первую очередь стремимся отразить стандарты и принципы, сложившиеся в современной клинической практике, а также обозначить круг проблем, являющихся предметом научных исследований.

Парадигма: наблюдение следует проводить в течение всей жизни пациента; в основе стратегии динамического наблюдения лежит сочетание лабораторной диагностики (определение ТГ и антител к нему) и визуализирующих методик (СВТ с радиоактивным йодом и УЗ-диагностика).

После начального лечения целями динамического наблюдения больных РЩЖ являются поддержание адекватной терапии L-T₄ и раннее выявление персистирующего или рецидивирующего заболевания.

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

Парадигма: послеоперационная терапия препаратами тиреоидных гормонов является обязательной и направлена как на коррекцию ятрогенного гипотиреоза, так и на подавление ТТГ-зависимого роста остаточных опухолевых клеток.

Известно, что ТТГ действует как ростовой фактор на эпителиальные клетки ЩЖ. Клетки ВДРЩЖ, сохраняя способность экспрессировать рецептор ТТГ на поверхности своих клеточных мембран, также реагируют на стимулирующее влияние ТТГ [1]. Национальные и международные клинические рекомендации общим принципом начальной супрессивной терапии устанавливают достижение целевого значения ТТГ $\leq 0,1$ мЕД/л при сохранении уровней св. Т₃ и св. Т₄ в пределах референсного диапазона нормы, манифестный тиреотоксикоз недопустим [73]. Препаратом выбора является L-T₄, супрессивная доза которого определяется из расчета 2,3–2,5 мкг/кг. Рекомендуется использовать высокочувствительные методы анализа ТТГ, которые позволяют выявлять его присутствие в сыворотке в концентрациях порядка 0,01 мЕД/л [4].

Наиболее надежные доказательства того, что первоначальная супрессивная терапия с достижением уровня ТТГ ниже 0,1 мЕД/л может значительно улучшить результаты лечения и снизить риск рецидива, получены для больных групп высокого и промежуточного риска [110–112]. Доказательств наличия клинической выгоды от первоначальной супрессивной терапии для группы минимального риска недостаточно, по данным ряда исследований, приемлемым диапазоном для ТТГ может считаться 0,1–0,4 мЕД/л [73].

По мнению большинства специалистов, длительное подавление секреции ТТГ ниже 0,1 мЕД/л нецелесообразно и сопряжено с неблагоприятными влияниями на здоровье пациента [34, 71, 72]. Негативные эффекты подавления уровня ТТГ включают в себя известные последствия субклинического тиреотоксикоза – повышение риска обострения ИБС у пациентов старшего возраста (особенно возникновения фибрилляций предсердий) и остеопороза у женщин в постменопаузе [113, 114]. Допускается назначение или снижение дозы L-T₄ с поддержанием низконормального уровня ТТГ 0,5–1 мЕД/л в определенных клинических ситуациях:

1) группа очень низкого риска при подтвержденной стойкой ремиссии заболевания (спустя 1 год от начального лечения);

2) группа высокого риска и низкого (промежуточного) риска при подтвержденной стойкой ремиссии заболевания после 5 лет супрессивной терапии

(3–5 лет согласно национальным рекомендациям и ЕТА, по рекомендации АТА – 5–10 лет);

3) пожилые пациенты и пациенты с сопутствующей тяжелой кардиологической патологией (даже при наличии признаков персистенции заболевания).

Роль определения тиреоглобулина (ТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ)

ТГ представляет собой гликопротеин, накапливающийся в коллоиде фолликулов ЩЖ. Высвобождение ТГ находится под контролем ТТГ и может быть подавлено экзогенным введением тиреоидных гормонов. В опубликованной в 2002 г. работе L.M. Demers и C.A. Spencer установлена строгая корреляция между уровнем сывороточного ТГ и объемом ЩЖ: в среднем 1 г нормальной ткани дает около 1 нг/мл ТГ при эутиреоидном состоянии и около 0,5 нг/мл при подавленном уровне ТТГ [98]. Поскольку единственными продуцентами ТГ в организме являются только фолликулярные клетки ЩЖ (как нормальные, так и клетки ВДРЩЖ), ТГ успешно используется в качестве специфического маркера тиреоидной ткани. Более 95% папиллярных и фолликулярных карцином ЩЖ сохраняют способность синтезировать и секретировать молекулы ТГ, что отличает их от медулярного и апластического рака [93]. Метастатический рак ЩЖ обычно продуцирует ТГ даже при полной супрессии ТТГ.

Парадигма: ведущая роль в динамическом наблюдении больных ВДРЩЖ принадлежит определению сывороточного ТГ – специфического высокочувствительного маркера.

Диагностическая ценность ТГ у больных ВДРЩЖ после нерадикально проведенного хирургического лечения (гемитиреоидэктомия или субтотальная тиреоидэктомия) низкая, выше она после тотальной тиреоидэктомии, однако максимальная диагностическая точность ТГ достигается лишь после проведения комбинированного лечения (тотальная тиреоидэктомия + РИТ).

Уровень ТГ и АТ-ТГ в сыворотке крови, а также динамика этих показателей за период наблюдения дают важную информацию, на основании которой проводится анализ эффективности лечения и планируется тактика динамического наблюдения.

Качество определения уровня ТГ и АТ-ТГ является краеугольным камнем в алгоритме динамического наблюдения пациентов с ВДРЩЖ. С конца 80-х годов в большинстве лабораторий определение ТГ стали проводить иммунометрическим методом, который к настоящему времени вытеснил методы радиоиммунного анализа (РИА). Иммунометрический анализ (ИМА) занял доминирующее положение благодаря своей практичности, возможности полной

автоматизации, существенно большей стабильности и сроку годности, вследствие того что не используются радиоактивные изотопы; кроме того, иммунометрические методы позволяют достичь максимальной чувствительности. Вместе с тем современные иммунометрические методы не лишены ряда существенных технических ограничений:

А. Вариабельность результатов определения уровня ТГ

В подавляющем большинстве случаев ВДРЩЖ проявляет себя как медленно прогрессирующая опухоль. Учитывая характер роста клеток ВДРЩЖ, контроль за уровнем ТГ рекомендуется проводить через достаточно большие интервалы времени (6–12 мес). Хорошо известно, что при повторном проведении любых лабораторных исследований возможны вариации результатов за счет смены лотов реагентов, калибровки приборов, закупки новых наборов и даже изменения метода исследования. Эти факторы негативно отражаются на способности теста к выявлению минимальных изменений уровня ТГ в динамике. С клинической точки зрения вариации уровня ТГ могут привести к неверной интерпретации результатов исследования и как следствие истинного состояния заболевания.

В. Чувствительность метода

Диагностическая ценность исследования уровня ТГ определяется балансом между чувствительностью и специфичностью метода его определения. Чувствительность метода характеризуется несколькими параметрами, для клинициста важно знать о функциональной чувствительности (ФЧ) метода, используемого при динамическом наблюдении. ФЧ должна отражать минимальный уровень ТГ, который может быть определен этим методом, и выявлять динамику ТГ через клинически значимые интервалы времени. Используемые в большинстве лабораторий методы определения ТГ относятся к первой генерации, и их пороговое значение ФЧ составляет около 1 нг/мл.

Стремление к более раннему выявлению рецидива заболевания стимулировало создание лабораторных тестов с ФЧ <1 нг/мл, выявляющих минимальные количества ТГ. Результаты ряда исследований [82, 85, 86] свидетельствуют о возможности использования высокочувствительных методов для определения ТГ на фоне супрессивной терапии, без проведения теста стимулирования продукции ТТГ. К сожалению, повышение чувствительности методики неизбежно приводит к потерям специфичности и соответственно снижению точности определения.

С. Искажение истинного уровня ТГ за счет интерференции с антителами

Антитела к ТГ у больных ВДРЩЖ встречаются чаще, чем в целом у населения (20–30 против 10–14%), а по данным ряда авторов, распространенность аутоантител к ткани ЩЖ составляет около 40% [84]. Эта особенность отчасти объясняется обязательным включением исследования на наличие АТ-ТГ у пациентов с ВДРЩЖ, а также в 2 раза большим представительством женщин в группе ВДРЩЖ против контроля среди населения [12, 13]. АТ-ТГ могут сохраняться в течение 1–3 лет после тиреоидэктомии, а их уровень может дать дополнительную информацию относительно содержания аутоантигена. Направление, в котором происходит изменение уровня АТ-ТГ после первичного лечения, косвенно свидетельствует о динамике уровня ТГ [87]. Так, у больного ВДРЩЖ признаком полной абляции после тиреоидэктомии и РЙТ может служить постепенное снижение уровня АТ-ТГ, которые через 2–3 года перестают определяться [18, 19]. И наоборот, повышение уровня АТ-ТГ или их появление часто оказывается первым индикатором рецидива заболевания [88, 89]. Здесь важно отметить наличие индуцированного ^{131}I повышения/появления АТ-ТГ — транзитного изменения уровня АТ-ТГ, являющегося закономерным в течение 3–6 мес после РЙТ.

При наличии в сыворотке АТ-ТГ молекулы ТГ циркулируют как в свободном виде, так и в виде комплексов с эндогенными антителами. Иммунометрические методы не всегда способны обнаруживать ТГ, связанный с АТ-ТГ, что приводит к занижению общего уровня ТГ (свободный + связанный с АТ-ТГ) [85]. В большинстве случаев этот феномен зависит от концентрации АТ-ТГ в сыворотке крови и наиболее выражен при высоком их уровне, но возможны исключения из правила — его проявление при низком (1–2 МЕ/мл) уровне АТ-ТГ и, наоборот, отсутствие при уровне АТ-ТГ выше 1000 МЕ/мл. В отличие от РИА, при использовании ИМА перекрестная реакция с АТ-ТГ всегда обуславливает однонаправленное изменение уровня ТГ: ниже относительно истинного [98]. Ложноотрицательные результаты исследования ТГ в присутствии АТ-ТГ имеют неблагоприятные клинические последствия, маскируя метастазирование или прогрессирование опухоли. Ни один из существующих в настоящее время лабораторных методов (ни РИА, ни ИМА) не может в полной мере быть независим от влияния циркулирующих АТ-ТГ. Все указанные проблемы, связанные с определением ТГ, могут значительно влиять на клиническую ценность измерения ТГ у пациентов с ВДРЩЖ.

Парадигма: определение сывороточного ТГ должно проводиться одной методикой (современным иммунометрическим методом с функциональной чувстви-

тельностью ~1 нг/мл, который откалиброван в соответствии с международным стандартом CRM 457), предпочтение отдается контролю ТГ в одной лаборатории; каждое определение ТГ необходимо дополнять определением антител к ТГ; лабораториям рекомендуется замораживать и сохранять (не менее 6 мес) все пробы сыворотки, в которых проводилось определение ТГ, с целью перепроверки результата анализа при необходимости.

Дополнительные возможности определения ТГ

Совершенствование количественных и качественных методов ПЦР за последние годы, выполнение ПЦР в режиме реального времени (РВ-ПЦР) позволили применять этот метод для обнаружения тканеспецифических последовательностей матричной РНК ТГ (мРНК-ТГ). Ведется активное изучение возможности использования молекулярного маркера — мРНК-ТГ в качестве альтернативного метода выявления рецидива ВДРЩЖ. Растет число исследователей, признающих, что метод определения мРНК-ТГ представляет диагностическую ценность для динамического наблюдения больных ВДРЩЖ. Отсутствие влияния АТ-ТГ на результаты исследования мРНК-ТГ послужило основанием для утверждения, что этот анализ является лучшим методом послеоперационного мониторинга пациентов с циркулирующими АТ-ТГ по сравнению с ИМА [94–97].

Также может быть проведена оценка уровня ТГ, взятого из образцов тканей, в частности, исследуется содержание ТГ в смыве из иглы при проведении тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) лимфатических узлов, что имеет клиническую выгоду в диагностике метастазов ВДРЩЖ [90]. Согласно рекомендациям АТА последнего пересмотра, в случае если у больного после хирургического лечения по данным УЗИ выявляются подозрительные лимфоузлы диаметром более 5–8 мм, особенно в сочетании с повышением стимулированного ТГ > 2 нг/мл, рекомендовано ТАПБ лимфоузлов дополнять исследованием содержания ТГ в смыве из пункционной иглы.

Обнаружение даже низкого уровня ТГ в смыве из иглы при ТАПБ измененных лимфоузлов у пациентов, которым было проведено комбинированное лечение (тиреоидэктомия и РЙТ), с неопределяемым уровнем ТГ в сыворотке крови следует рассматривать как указание на метастатическое поражение лимфоузлов [91]. Диагностическая чувствительность и специфичность комбинации цитологического исследования с одновременным определением ТГ в биопунктате составляют почти 100% [91]. При этом в исследовании F. Voi и соавт. получены доказатель-

ства того, что указанное сочетание методик исследований отличается высокой диагностической точностью даже в присутствии циркулирующих в периферической крови АТ-ТГ, в связи с чем рассценивается как наиболее подходящий метод для ранней диагностики метастазов ВДРЩЖ [92].

Клиническое использование описанных методик в настоящее время затруднено в связи с отсутствием их стандартизации, решение этого вопроса и ряда других технических проблем является задачей будущих исследований.

Протокол послеоперационного наблюдения

Согласно статистике, у пациентов с ВДРЩЖ 10-летняя выживаемость составляет 85–95% [9, 14]. Большое голландское исследование [99] показало, что продолжительность безрецидивной жизни пациентов после тотальной тиреоидэктомии и РЙТ была сходна с общей продолжительностью жизни населения страны. Авторы рассуждают так: если бы длительная терапия L-T₄ неблагоприятно отражалась на здоровье пациентов, то ожидаемое увеличение смертности и относительного уровня смертельных случаев от сердечно-сосудистых заболеваний было бы зафиксировано. Таким образом, констатируют исследователи, пожизненное лечение представляется безопасным и не сокращает продолжительность жизни. Негативная картина наблюдалась у пациентов с признаками персистирующего заболевания — средняя продолжительность жизни снизилась до 60% по сравнению с таковой в общей популяции, данные различались в зависимости от гистологических особенностей опухоли и возраста.

Парадигма: динамическое наблюдение пациентов с ВДРЩЖ начинается с оценки риска летальности и рецидива, с учетом индивидуальных прогностических факторов (стратификация по группам риска). Основанный на этом принципе план индивидуального динамического наблюдения обладает одновременно наибольшей прогностической ценностью и позволяет избежать необоснованных обследований и агрессивного лечения, как с клинической, так и с экономической точки зрения.

Так как первоначальное определение группы риска выполняется на основании клинико-патологических данных в ближайшее время после оперативного лечения, то при дальнейшем наблюдении в зависимости от течения заболевания и ответа на лечение риск рецидива и смерти может меняться [71].

Через 3 мес после первичного лечения ВДРЩЖ выполняется исследование уровня ТТГ и св.Т₄, необходимое для оценки адекватности проводимой супрессивной терапии [6].

В течение нескольких месяцев после тиреоидэктомии и РЙТ ТГ может определяться в сыворотке крови, поэтому нецелесообразно назначать исследование ТГ ранее чем через 3 мес от начала лечения. Согласно современным клиническим рекомендациям, через 6–12 мес после тотальной тиреоидэктомии и успешной радиоiodабляции уровень ТГ в сыворотке крови на фоне супрессивной терапии не должен определяться. Важно уточнить, что под отсутствием ТГ или практически неопределяемым его уровнем понимается уровень ТГ ниже порога функциональной чувствительности метода определения (<1 нг/мл) [6, 26]. При определении содержания ТГ необходимо оценивать уровни ТТГ и АТ-ТГ.

Неопределяемый уровень ТГ, исследуемый на фоне супрессивной терапии (базальный ТГ), часто вводит в заблуждение относительно наличия рецидива/персистенции заболевания. Результаты восьми исследований показали, что у 21% из 784 пациентов с уровнем базального ТГ ниже 1 нг/мл в ответ на ТТГ-стимуляцию было получено повышение ТГ выше 2 нг/мл [77, 78, 80, 81, 95, 100, 108, 109]. Дальнейшее обследование позволило выявить у 36% этих пациентов метастазы ВДРЩЖ (в 36% это были отдаленные метастазы), при этом диагностическое СВТ с ¹³¹I после ТТГ-стимуляции выявило только 19% случаев метастатического поражения. По данным E.L. Mazzaferri и R.T. Kloos, уровень базального ТГ ≤ 0,5 нг/мл обладает всего 36% чувствительностью в отношении рецидива опухоли и частота ложноотрицательных результатов достигает 64% [100]. Десять исследований, включавших около 1600 пациентов, показали, что исследование уровня стимулированного ТГ (с допустимой верхней границей, равной 2 нг/мл) является достаточно чувствительным, чтобы использовать его в качестве главного диагностического теста, определяющего стратегию всей последующей деятельности [77–81, 95, 100, 107–109].

Итак, действующие в настоящее время принципы динамического наблюдения предполагают, что вывод о результатах проведенного лечения можно делать на основании определения уровня ТГ на фоне ТТГ-стимуляции. Поэтому первым этапом в алгоритме обследования пациентов *группы низкого и высокого риска* является выполнение стимуляционного теста через 6–12 мес после первоначального лечения (см. рисунок) [4, 6, 26].

Наибольшей доказательной базой обладают рекомендации по долгосрочному наблюдению для пациентов, которым было проведено комбинированное лечение (тотальная тиреоидэктомия и РЙТ). О достижении стойкой ремиссии заболевания (клинического излечения) говорят при неопределяемом уровне ТТГ-стимулированного ТГ (< 1 нг/мл) в отсут-

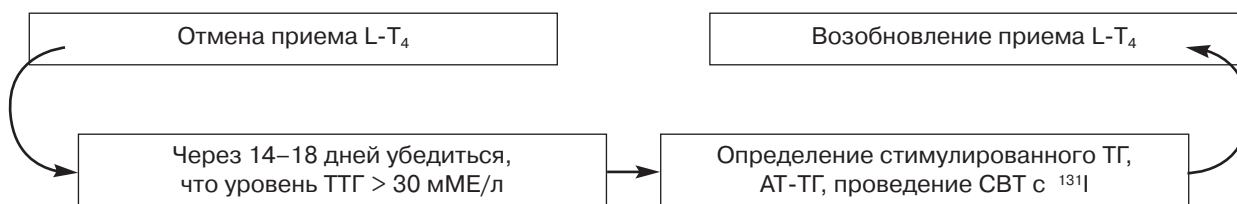


Рис. Протокол проведения эндогенной стимуляции продукции ТТГ.

тствие АТ-ТГ, и дальнейшее динамическое наблюдение включает определение ТГ и АТ-ТГ на фоне супрессивной терапии 1 раз в 6–12 мес, ежегодный УЗИ-контроль и рентгенографию органов грудной клетки. Если после тотальной тиреоидэктомии и РЙТ уровень ТТГ-стимулированного ТГ ≥ 2 нг/мл, то необходимо комплексное обследование с целью обнаружения ткани, продуцирующей ТГ (диагностическая ^{131}I -СВТ, УЗИ шеи, рентгенография или мультиспиральная компьютерная томография легких и средостения и другие исследования по показаниям), с последующим принятием решения о выполнении оперативного лечения и/или РЙТ. Сомнительным в отношении рецидива/персистенции заболевания является получение ТТГ-стимулированного ТГ в пределах ≥ 1 и < 2 нг/мл, что требует повторного проведения стимуляционного теста через 6–12 мес.

Несмотря на многочисленные доказательства того, что РЙТ улучшает прогноз и позволяет осуществлять раннюю высокочувствительную диагностику рецидива/персистенции заболевания, есть группа пациентов низкого риска, которым по индивидуальным показаниям после тотальной тиреоидэктомии не проводилась РЙТ. Динамическое наблюдение за этими пациентами является сложным и нерешенным в настоящее время вопросом. Большинство авторов рекомендаций АТА и ЕТА [6, 12, 26, 115] склоняются к следующему: 1) стимуляционный тест с определением ТГ и АТ-ТГ проводится через 6–12 мес после операции; 2) уровень стимулированного ТГ главным образом отражает объем остаточной тиреоидной ткани; 3) высокую чувствительность в выявлении рецидива заболевания имеет уровень стимулированного ТГ ≥ 10 нг/мл, стимулированный ТГ > 2 нг/мл требует повторных определений; 4) УЗИ шеи является эффективным методом выявления местных рецидивов.

У пациентов группы *очень низкого риска* после адекватно проведенного лечения риск рецидива или персистенции заболевания по данным ретроспективных исследований менее 1% [81]. Для пациентов данной группы обычно лечение ограничивается выполнением тотальной тиреоидэктомии и проведение

РЙТ не показано. Через 6–12 мес после операции следует провести эндогенную стимуляцию продукции ТТГ. Если получен уровень ТТГ-стимулированного ТГ < 2 нг/мл, то динамическое наблюдение этих пациентов базируется на регулярном раз в 6–12 мес контроле ТГ на фоне супрессивной терапии L-T₄, ежегодном выполнении УЗИ шеи и рентгенографии органов грудной клетки [106]. Последующие определения ТТГ-стимулированного ТГ с выполнением ^{131}I -СВТ не рекомендуются при сохранении неопределяемого уровня ТГ на фоне супрессивной терапии [79, 106].

Парадигма: неопределяемый ТГ в сыворотке крови на фоне высокой концентрации ТТГ, отсутствие АТ-ТГ истораживающих УЗИ-признаков фактически исключают рецидив опухолевого процесса более чем у 99% пациентов с ВДРЩЖ; уровень стимулированного ТГ > 2 нг/мл обладает почти 100% чувствительностью в отношении выявления персистенции или рецидива заболевания (данные для пациентов после тиреоидэктомии и РЙТ).

УЗИ области шеи признано очень эффективным методом выявления локального опухолевого процесса, даже у пациентов с неопределяемым уровнем ТГ на фоне стимуляции. В одном исследовании, включавшем 456 пациентов с ВДРЩЖ группы низкого риска, за 5-летний период наблюдения диагностическая ^{131}I -СВТ выявила метастазы в лимфоузлы у 13 человек, а УЗИ шеи — у 38 (31 — “положительных” по ТГ на фоне стимуляции, 7 — ложноотрицательных по стимулированному ТГ). В другом исследовании установлено, что чувствительность при определении только ТТГ-стимулированного ТГ составляет 85% для выявления прогрессирования заболевания, при добавлении к исследованию УЗИ шеи чувствительность повышается до 96,3% [83]. Чувствительность ^{131}I -СВТ без определения стимулированного ТГ составляет всего 27% (доля ложноотрицательных результатов 73%) и во многом зависит от должной предварительной подготовки пациента, качества оборудования и квалификации врача, интерпретирующего изображение.

В приводимом ранее исследовании E.L. Mazzaferri и R.T. Kloos, включавшем 107 паци-

ентов после тиреоидэктомии и РЙТ и обследованных с помощью диагностического сканирования с ^{131}I и определения ТГ на фоне рчТТГ-стимуляции, было сказано, что диагностическое сканирование не повышает точность мониторинга. В качестве дополнения к этому заявлению выступили R.J. Robbins и соавт., уточнив, что определение одного только стимулированного ТГ может быть достаточным для пациентов группы низкого риска с отрицательными результатами ранее проведенной ^{131}I -СВТ, сканирование должно проводиться у пациентов группы высокого риска. По их данным, чувствительность комбинации ^{131}I -СВТ + стимулированный ТГ составляет 98% (против 86% при исследовании только ТГ) [80].

Парадигма: сканирование с ^{131}I является менее чувствительным, чем УЗИ, в определении рецидива в области ЩЖ, а захват отдаленными участками с диагностической или большей активностью определяется только у пациентов с определяемым уровнем ТГ после ТТГ-стимуляции. Сочетание исследования уровня ТТГ-стимулированного ТГ с УЗИ шеи высокого разрешения имеет самую высокую диагностическую точность в обнаружении прогрессирующего заболевания.

У пациентов после тотальной тиреоидэктомии и терапии ^{131}I любое образование в области ЩЖ должно настораживать и считается патологическим. Цервикальные лимфоузлы по данным УЗИ являются подозрительными, если они гетерогенной структуры и с нарушенной дифференцировкой, имеют кистозные области внутри и микрокальцинаты, округлой формы, при этом их размер менее значим. В таких случаях необходимо проведение ТАПБ лимфоузла под контролем УЗИ.

Недавно R.M. Tuttle и соавт. предложили новую стратификацию риска, которая принимает во внимание ответ на терапию (“ongoing risk stratification”) [101]. На ее основе пациенты могут быть классифицированы как имеющие отличный, приемлемый и недостаточный ответ на терапию. У пациентов с отличным ответом (неопределяемый уровень базального и стимулированного ТГ, отсутствие АТ-ТГ и УЗ-признаков заболевания) имеется низкий риск рецидива, и их долгосрочное наблюдение заключается в ежегодном осмотре, оценке уровня ТГ на супрессивной терапии и УЗИ шеи. Пациентам с приемлемым ответом (неопределяемый уровень базального ТГ, стимулированный ТГ <10 нг/мл, тенденция к снижению уровня ТГ, отсутствие или снижающееся количество АТ-ТГ, без четких УЗ-признаков заболевания) требуется более тщательное наблюдение с повторным лечением в случае появления признаков заболевания. Большинству пациентов с недостаточным ответом (повышенный базальный и стимулированный ТГ, или возрастающий уровень ТГ, УЗ-

признаки или фокусы накопления при СВТ с ^{131}I) требуется повторное оперативное лечение или РЙТ после дополнительного обследования (КТ, сканирование с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой –ПЭТ с ^{18}F -ФДГ).

Тактика в случае повышенного уровня ТГ при отрицательных результатах сканирования с ^{131}I и УЗИ шеи

В плане ведения пациентов с ВДРЩЖ одним из спорных моментов остается тактика в случае выявления повышенного уровня ТГ при отрицательных результатах СВТ всего тела с ^{131}I и без признаков рецидива при применении традиционных визуализационных методик. Быстро прогрессирующий рак ЩЖ в результате снижения дифференцировки клеток часто утрачивает способность концентрировать ^{131}I и обладает высокой метаболической активностью, что отражается в усиленной утилизации глюкозы [1]. Именно благодаря этой особенности метаболизма злокачественных клеток (более интенсивное потребление глюкозы по сравнению с нормальным) ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет визуализировать злокачественные новообразования и метастазы на фоне здоровых тканей как “горячие” очаги. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ дает возможность проводить исследования в режиме “все тело” и не только определить первичный опухолевый очаг, но и оценить распространенность метастатического поражения практически в любой анатомической области. Большое практическое значение имеет также возможность корректного проведения дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными новообразованиями. Данный метод является методом выбора у пациентов с ВДРЩЖ при отрицательных результатах сканирования и определяемым уровнем ТГ, имеет чувствительность от 71 до 89% в определении метастазов [26, 74, 103, 104].

Эмпирическую РЙТ необходимо проводить пациентам с повышенным или повышающимся плазменным ТГ, у которых традиционные визуализирующие методики не выявляют опухоль [102]. Однако, к сожалению, ФДГ-авидные новообразования редко можно устранить с помощью РЙТ, при выявлении множественных ФДГ-авидных образований может потребоваться более агрессивная тактика лечения.

Наблюдение пациентов с ВДРЩЖ после частичной тиреоидэктомии

Первичное хирургическое лечение ВДРЩЖ может быть выполнено в объеме гемитиреоидэктомии пораженной доли ЩЖ у пациентов моложе 40 и старше 80 лет в случае стадии pT1aN0M0 (опухоль

состоит из одного фокуса диаметром до 10 мм) без последующей РЙТ. Для таких пациентов уровень ТГ не может быть использован как маркер персистирующего/рецидивирующего заболевания, так как оставшаяся ткань ЩЖ продуцирует белок, но на основании прогрессивного повышения ТГ можно предполагать рецидив рака. УЗИ шеи — наиболее информативный метод наблюдения пациентов с сохраненной тиреоидной тканью, который необходимо проводить регулярно 1 раз в год с выполнением ТАПБ при обнаружении новых образований [3, 4, 6, 26]. Поскольку вероятность микроскопических фокусов ВДРЩЖ в контралатеральной доле велика, необходима длительная терапия L-T4 для поддержания ТТГ на низком уровне.

Список литературы

1. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 29–30.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006. Т. 17. №3. С. 47.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Спорные вопросы тактики лечения дифференцированного рака щитовидной железы // Пробл. эндокринолог., 2008. Т.54. №2. С. 14–22.
4. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы // Эндокринная хирургия. 2008. №1(2). С. 3–5.
5. Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А. и др. Радиойод-терапия рака щитовидной железы // Практическая онкология, 2007. Т.8. №1. С. 42–45.
6. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. The European thyroid cancer taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // Europ. J. Endocrinol., 2006. V. 154. P. 787–803.
7. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002 // JAMA. 2006. V. 295(18). P. 2179–2182.
8. Barczynski M., Barczynski M.L. Current management of thyroid cancer — a change of therapeutic strategy over the last 20 years // Przegl. Lek. 2000. V. 57(5). P. 105–107.
9. Schlumberger M.J., Torlantino M. Papillary and follicular thyroid carcinoma // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. V. 14(4). P. 601–613.
10. Salvatori M., Rufini V., Garganese M.C. et al. Radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma // Rays. 2000. V. 25(2). P. 221–238.
11. Tuttle R.M., Ball D.W., Byrd D. et al. Thyroid Carcinoma // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2010. V. 8. P. 1228–1274.
12. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer // Am. J. Med. 1994. V. 97. P. 418–428.
13. DeGroot L.J., Kaplan E.L., McCormick M. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. V. 71(2). P. 414–424.
14. Samaan N.A., Schultz P.N., Hickey R.C. et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. V. 75(3). P. 714–720.
15. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 1995. V. 106. P. 151–168.
16. Taylor T., Specker B., Robbins J. et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma // Ann. Intern. Med. 1998. V. 15(129). P. 622–627.
17. Sawka A.M., Brierley J.D., Tsang R.W. et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2008. V. 37(2). P. 457–480.
18. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M. et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 // Cancer. 1998. V. 15. N. 83(12). P. 2638–2648.
19. Sanders L.E., Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment // Arch. Surg. 1998. V. 133(4). P. 419–425.
20. Kim S., Wei J.P., Braveman J.M., Brans D.M. Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma // Arch. Surg. 2004. V. 139(4). P. 393–394.
21. Lundgren C.I., Hall P., Dickman P.W., Zedenius J. Influence of surgical and postoperative treatment on survival in differentiated thyroid cancer // Br. J. Surg. 2007. V. 94(5). P. 571–577.
22. Hay I.D., Thompson G.B., Grant C.S. et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients // World. J. Surg. 2002. V. 26(8). P. 879–885.
23. DeGroot L.J., Kaplan E.L., McCormick M., Straus F.H. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. V. 71(2). P. 414–424.
24. Mazzaferri E.L. Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma // Thyroid. 1997. V. 7(2). P. 265–271.
25. Jung T.S., Kim T.Y., Kim K.W. et al. Clinical features and prognostic factors for survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma and comparison to the patients with the aggressive variants of papillary thyroid carcinoma // Endocr. J. 2007. V. 54(2). P. 265–274.
26. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid. 2009. V. 19(11). P. 1167–1214.
27. Hay I.D., Hutchinson M.E., Gonzalez-Losada T. et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period // Surgery. 2008. V. 144(6). P. 980–987.
28. Ross D.S., Litofsky D., Cooper D.S. et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer // Thyroid. 2009. V. 19(10). P. 1043–1048.

29. Rosario P.W., Reis J.S., Barroso A.L. et al. Efficacy of low and high ¹³¹I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake // Nucl. Med. Commun. 2004. V. 25(11). P. 1077–1081.
30. Johansen K., Woodhouse N.J., Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer // J. Nucl. Med. 1991. V. 32(2). P. 252–254.
31. Doi S.A., Woodhouse N.J., Thalib L. et al. Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis revisited // Clin. Med. Res. 2007. V. 5(2). P. 87–90.
32. Hackshaw A., Harmer C., Mallick U. et al. ¹³¹I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. V. 92(1). P. 28–38.
33. Maenpaa H.O., Heikkonen J., Vaalavirta L. et al. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study // PLoS One. 2008. V. 3(4). P. 1885.
34. Pacini F., Schlumberger M., Harmer C. et al. Post-surgical use of radioiodine (¹³¹I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report // Eur. J. Endocrinol. 2005. V. 153(5). P. 651–659.
35. al-Nahhas A.M. Ablation in differentiated thyroid carcinoma: How much surgery? How much iodine? // Nucl. Med. Commun. 1999. V. 20(7). P. 595–597.
36. Menzel C., Grunwald F., Schomburg A. et al. “High-dose” radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma // J. Nucl. Med. 1996. V. 37(9). P. 1496–1503.
37. De Keizer B., Koppeschaar H.P., Zelissen P.M. et al. Efficacy of high therapeutic doses of iodine-131 in patients with differentiated thyroid cancer and detectable serum thyroglobulin // Eur. J. Nucl. Med. 2001. V. 28(2). P. 198–202.
38. Verkooijen R.B., Stokkel M.P., Smit J.W. Radioiodine-131 in differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of an uptake-related ablation strategy // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2004. V. 31(4). P. 499–506.
39. Luster M., Lippi F., Pacini F. et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review // Endocr. Relat. Cancer. 2005. V. 12(1). P. 49–64.
40. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions // Thyroid. 2000. V. 10(9). P. 767–778.
41. Elisei R., Schlumberger M., Driedger A. et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. V. 94(11). P. 4171–4179.
42. Bombardieri E., Seregni E., Villano C. et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) in the follow-up and treatment of patients with thyroid cancer // Tumori. 2003. V. 89(5). P. 533–536.
43. Emerson C.H., Torres M.S. Recombinant human thyroid-stimulating hormone: pharmacology, clinical applications and potential use // BioDrugs. 2003. V. 17(1). P. 19–38.
44. Hiltz S.V., Hellman D., Anderson J. et al. Serial TSH determinations after T3 withdrawal or thyroidectomy in the therapy of thyroid carcinomas // J. Nucl. Med. 1979. V. 20. P. 928–932.
45. Mazzaferri E.L. Radioiodine and other treatments and outcomes. In: Braverman L.E., Utiger R.D., Ingbar S.H., Werner S.C. Werner and Ingbar’s the thyroid: a fundamental and clinical textbook // 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams, Wilkins. 2000. P. 904–929.
46. Meier C.A., Braverman L.E., Ebner S. et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. V. 78. P. 188–196.
47. Tamai H., Suemastu H., Kurokawa N. et al. Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin after complete thyroidectomy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1979. V. 48. P. 54–58.
48. Klain M.R.M., Lebouilleux S., Baudin E., Schlumberger M. Radioiodine therapy for papillary and follicular thyroid carcinoma // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2002; 29 (suppl 2): S. 479–S85.
49. Singer P.A., Cooper D.S., Daniels G.H. et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer // Arch. Intern. Med. 1996. V. 156. P. 2165–2172.
50. Meier D.A., Brill D.R., Becker D.V. et al. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I iodine // J. Med. Nucl. 2002. V. 43. P.856–861.
51. Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2002. V. 57. P. 523–527.
52. Serhal D.I., Nasrallah M.P., Arafah B.M. Rapid rise in serum thyrotropin concentrations after thyroidectomy or withdrawal of suppressive thyroxine therapy in preparation for radioactive iodine administration to patients with differentiated thyroid cancer // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. V. 89(7). P. 3285–3289.
53. Sanchez R., Espinoza-de-los-Monteros A.L., Mendoza V. Adequate thyroid-stimulating hormone levels after levothyroxine discontinuation in the follow-up of patients with well-differentiated thyroid carcinoma // Arch. Med. Res. 2002. V. 33. P. 478–481.
54. Grigsby P.W., Siegel B.A., Bekker S. et al. Preparation of patients with thyroid cancer for ¹³¹I scintigraphy or therapy by 1–3 weeks of thyroxine discontinuation // J. Nucl. Med. 2004. V. 45(4). P. 567–570.
55. Leboeuf R., Perron P., Carpentier A.C. et al. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial // Clinical Endocrinology. 2007. V. 67(6). P. 839–844.
56. Lee J., Yun M.J., Nam K.H. et al. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma // Thyroid. 2010. V. 20(2). P. 173–179.
57. Taneb D., Sebag F., Cherenko M. et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2009. V. 71(1). P. 115–123.
58. Solans R., Bosch J.A., Galofre P. et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy // J. Nucl. Med. 2001. V. 42(5). P. 738–743.
59. Sherman S.I., Brierley J.D., Sperling M. et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group // Cancer. 1998. V. 83. P. 1012–1021.

60. Brierley J.D., Panzarella T., Tsang R.W. et al. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example // *Cancer*. 1997. V 79. P. 2414–2423.
61. Loh K.C., Greenspan F.S., Gee L. et al. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. V. 82. P. 3553–3562.
62. Wittekind C., Compton C.C., Greene F.L. et al. TNM residual tumor classification revisited // *Cancer*. 2002. V. 94. P. 2511–2516.
63. Hay I.D., Bergstralh E.J., Goellner J.R. et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989 // *Surgery*. 1993. V. 114. P. 1050–1057.
64. Byar D.P., Green S.B., Dor P. et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group // *Eur. J. Cancer*. 1979. V. 15. P. 1033–1041.
65. Shaha A.R., Loree T.R., Shah J.P. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid // *Surgery*. 1995. V. 118. P. 1131–1136.
66. Shaha A.R. Controversies in the management of thyroid nodule // *Laryngoscope*. 2000. V. 110. P. 183–193.
67. Schlumberger M., Berg G., Cohen O. et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. V. 150. P. 105–112.
68. Rouxel A., Hejblum G., Bernier M.O. et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. P. 5362–5368.
69. Wenig B.M., Thompson L.D., Adair C.F. et al. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases // *Cancer*. 1998. V. 82. P. 740–753.
70. Akslen L.A., Livolsi V.A. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma // *Cancer*. 2000. V. 88. P. 1902–1908.
71. Tuttle R.M., Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2008. V. 37. P. 419–435.
72. Esnajla N.F., Cantor S.B., Sherman S.I. et al. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: A decision analysis // *J. Surgery*. 2001. V. 130. P. 921–930.
73. Cooper D.S., Specker B., Ho M. et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry // *Thyroid*. 1998. V. 8. P. 737–744.
74. Vera P., Kuhn-Lansoy C., Edeh-Sanson A. et al. Does recombinant human thyrotropin-stimulated positron emission tomography with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose improve detection of recurrence of well-differentiated thyroid carcinoma in patients with low serum thyroglobulin? // *Thyroid*. 2010. V. 20(1). P. 15–23.
75. Haugen B.R., Pacini F., Reinert C. et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. V. 84. P. 3877–3885.
76. Robbins R.J., Tuttle R.M., Sharaf R.N. et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 86. P. 619–625.
77. Pacini F., Molinaro E., Lippi F. et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 86. P. 5686–5690.
78. Haugen B.R., Ridgway E.C., McLaughlin B.A. et al. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin // *Thyroid*. 2002. V. 12. P. 37–43.
79. Pacini F., Capezzone M., Elisei R. et al. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. V. 87. P. 1499–1501.
80. Robbins R.J., Chon J.T., Fleisher M. et al. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. V. 87. P. 3242–3247.
81. Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin // *Thyroid*. 2002. V. 12. P. 583–590.
82. Mazzaferri E.L., Robbins R.J., Spencer C.A. et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. P. 1433–1441.
83. Pacini F., Molinaro E., Castagna M.G. et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 8. P. 3668–3673.
84. Kloos R.T., Mazzaferri E.L. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 5047–5057.
85. Mazzaferri E.L., Robbins R.J., Braverman L.E. et al. Author's response: a consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. P. 4508–4509.
86. Smallridge R.C., Meek S.E., Morgan M.A. et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to rhTSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 92(1). P. 82–87.
87. Ericsson U.B., Christensen S.B., Thorell J.I. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1985. V. 37. P. 154–162.
88. Kumar A., Shah Dh., Shrihari U. et al. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma // *Thyroid*. 1994. V. 4. P. 199–202.
89. Spencer C.A., Takeuchi M., Kazarosyan M. et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. V. 83(4). P. 1121–1127.

90. *Pacini F., Fugazzola L., Lippi F.* et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. V. 74(6). P. 1401–1404.
91. *Gharib H., Papini E., Paschke R.* et al. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules // *Endocr. Pract.* 2010. V. 16(1). P. 1–43.
92. *Boi F., Baghino G., Atzeni F.* et al. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91(4). P. 1364–1369.
93. *Whitley R.J., Ain K.B.* Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma // *Clin. Lab. Med.* 2004. V. 24. P. 29–47.
94. *Milas M., Barbosa G.F., Mitchell J.* et al. Effectiveness of peripheral thyrotropin receptor mRNA in follow-up of differentiated thyroid cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. V. 16(2). P. 473–480.
95. *Savagner F., Rodien P., Reynier P.* et al. Analysis of Tg Transcripts by Real-Time RT-PCR in the Blood of Thyroid Cancer Patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. V. 87(2). P. 635–639.
96. *Ditkoff B.A., Marvin M.R., Yemul S.* et al. Detection of circulating thyroid cells in peripheral blood // *Surgery.* 1996. V. 120. P. 959–964.
97. *Wingo S.T., Ringel M.D., Anderson J.S.* et al. Quantitative reverse transcription-PCR measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood of healthy subjects // *Clin. Chem.* 1999. V. 45. P. 785–789.
98. *Demers L.M., Spencer C.A.* Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2003. V. 58(2). P. 138–140.
99. *Links T.P., van Tol K.M., Jager P.L.* et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis // *Endocr. Relat. Cancer.* 2005. V. 12(2). P. 273–280.
100. *Mazzaferri E.L., Kloos R.T.* Is Diagnostic Iodine-131 Scanning with Recombinant Human TSH Useful in the Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer after Thyroid Ablation? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. V. 87(4). P. 1490–1498.
101. *Tuttle R.M.* Risk-adapted management of thyroid cancer // *Endocr. Pract.* 2008. V. 14(6). P. 764–774.
102. *McDougall I.R.* 131I treatment of 131I negative whole-body scan, and positive thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: what is being treated? // *Thyroid.* 1997. V. 7(4). P. 669–672.
103. *Crippa F., Alessi A., Gerali A.* et al. FDG-PET in thyroid cancer // *Tumori.* 2003. V. 89(5). P. 540–543.
104. *Nanni C., Rubello D., Fanti S.* et al. Role of 18F-FDG-PET and PET/CT imaging in thyroid cancer // *Biomed. Pharmacother.* 2006. V. 60(8). P. 409–413.
105. *Pacini F., Castagna M. G., Brilli L.* et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2010. V. 21 (suppl 5). P. 214–219.
106. *Kloos R.T.* Thyroid Cancer Recurrence in Patients Clinically Free of Disease with Undetectable or Very Low Serum Thyroglobulin Values // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 95(12). P. 5241–5248.
107. *Cailleux A.F., Baudin E., Travagli J.P.* et al. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 85. P. 175–178.
108. *David A., Blotta A., Bondanelli M.* et al. Serum thyroglobulin concentrations and (131)I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone // *J. Nucl. Med.* 2001. V. 42. P. 1470–1475.
109. *Vitale G., Lupoli G.A., Ciccarelli et al.* A The use of recombinant human TSH in the follow-up of differentiated thyroid cancer: experience from a large patient cohort in a single centre // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2002. V. 56. P. 247–252.
110. *McGriff N.J., Csako G., Gourgiotis L.* et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer // *Ann. Med.* 2002. V. 34. P. 554–564.
111. *Pujol P., Daures J.P., Nsakala N.* et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. V. 81. P. 4318–4323.
112. *Jonklaas J., Sarlis N.J., Litofsky D.* et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy // *Thyroid.* 2006. V. 16. P. 1229–1242.
113. *Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A.* et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 33. P. 1249–1252.
114. *Toft A.D.* Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 345. P. 512–516.
115. *Ozata M., Suzuki S., Miyamoto T.* et al. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. V. 79. P. 98–105.