

ЛЕЧЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В.Э. Ванушко¹, А.Ю. Цуркан²

¹ФГУ “Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ”, Москва

²ГОУВПО “Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Росздрава”

В.Э. Ванушко — главный научный сотрудник ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, доктор медицинских наук; А.Ю. Цуркан — доцент кафедры госпитальной хирургии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, кандидат медицинских наук

Treatment of differentiated thyroid cancer: cureunt statement of the problem

V. Vanushko¹, A. Tsurkan²

¹ Federal Research Centre of Endocrinology, Moscow

² Medical Academy of Voronesh

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет 90–95% тиреоидного рака и около 1% от всех злокачественных опухолей человека [54]. Среди узловых образований ЩЖ рак выявляется в 4,7–5,0% наблюдений [85], а по данным С.В. Яйцева и В.А. Привалова [24], у 20% пациентов, при этом в детском и подростковом возрасте — в 52,1%. Заболеваемость варьирует от 0,5 до 10,0 новых случаев на 100 000 населения в год [74].

К. Kasagi [56] указывает, что РЩЖ на основании результатов ультразвукового исследования (УЗИ) обнаруживается у 0,5–1,3% пациентов, а при гистологической экспертизе на аутопсии — у 3,7–28,4% [56]. Заболеваемость РЩЖ в России достигает 8 тыс. новых случаев в год [20]. М.А. Rosenbaum и С.Р. McHenry [81] отмечают рост выявляемости РЩЖ в США ежегодно на 4%. РЩЖ стал восьмой по частоте заболеваемости злокачественной опухолью диагностированной у женщин [81]. В Японии, согласно недавним результатам, о которых сообщало в 2004 г. Японское общество хирургов ЩЖ, папиллярный РЩЖ составил 93% всего РЩЖ. Фолликулярным РЩЖ больны 10,9–20,5% пациентов в США и 17,2% — в Японии [54].

РЩЖ характеризуется хорошим прогнозом. По результатам исследований F.P. Ruggiero и F.G. Fedok [82], у 20% больных РЩЖ развиваются рецидивы, что в 8% наблюдений приводит к неблагоприятному прогнозу. L. Duntas и соавт. [38] указывают на 30% рецидивов после 30 лет наблюдения за больными РЩЖ. Кумулятивный показатель частоты реци-

вов в исследованиях Я.Д. Хэя [21] через 5, 10, 20 лет после тиреоидэктомии у 2370 пациентов с интра-тиреоидным папиллярным РЩЖ равен 8, 10 и 13% соответственно. Частота послеоперационных лимфогенных метастазов через 5, 10 и 20 лет составила 6, 7 и 9% соответственно, в то время как через 25, 30 и 40 лет этот показатель не менялся и составлял 10%. Частота местных рецидивов опухоли в ложе ЩЖ через 5, 10 и 20 лет составила 2, 3 и 5%, через 25, 30 и 40 лет кумулятивная частота была несколько выше — 5,5, 5,7 и 6,3% соответственно. Частота отдаленных гематогенных метастазов через 5, 10 и 20 лет составила 1,5, 2,6 и 1,4%, через 25, 30 и 40 лет — 4,6, 5,0 и 5,4% соответственно. Автор [21] на основании проведенного анализа приходит к выводу, что если после адекватной операции возникают рецидивы, то большинство из них обнаруживаются на шее, обычно в регионарных лимфатических узлах (ЛУ), однако это не влияет на показатели летальности в группе больных низкого риска. В целом по результатам исследования J. Albores-Saavedra и соавт. [26] 10-летняя выживаемость больных дифференцированным РЩЖ составляет более 90% [26].

Смертность 70% больных обусловлена высокодифференцированным папиллярным и фолликулярным РЩЖ [35]. По данным И.В. Комиссаренко и соавт. [22], летальность у пациентов до 40 лет, связанная с РЩЖ, составляет 3,4%, от 41 до 60 лет — 6,9%, у больных старше 65 лет этот показатель увеличивается до 24,4%. J.D. Lin и соавт. [64] отмечают, что смертность у больных папиллярным РЩЖ T₁N₀M₀ составляет 19%.

Для корреспонденции: Ванушко Владимир Эдуардович — 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития”

В настоящее время изучен целый ряд прогностических факторов дифференцированного РЩЖ: возраст и пол пациента, морфологическое строение и размер опухоли, местное распространение и отдаленные метастазы (табл.), стадия опухолевого процесса, объем и методика операции, послеоперационная радиоiodтерапия и супрессивная терапия препаратами левотироксина (L-T₄) [10, 16, 28, 29, 30, 40, 63, 65, 71].

Однако степень влияния этих факторов на прогноз у больных РЩЖ имеет кардинальные отличия в разных исследованиях. Наиболее дискуссионными являются определение объема оперативного вмешательства и тактика послеоперационного ведения больного.

Оперативное лечение. На сегодняшний день данные зарубежных и отечественных исследователей по

проблеме хирургического лечения больных дифференцированным РЩЖ достаточно противоречивы. Г.А. Мельниченко и соавт. [19] считают, что это связано с тем, что до настоящего времени не проведены соответствующие проспективные рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие эффективность различных видов лечения дифференцированного РЩЖ. Невозможность проведения таких исследований не позволяет окончательно определить оптимальный объем операции, особенно в группе низкого риска. Мнения специалистов разделились между радикальными вмешательствами и органосохраняющим операциями.

Ряд авторов [18, 23, 33, 52, 67, 95] в своей практической деятельности придерживаются позиции выполнения органосохраняющих операций. В.И. Письменный и соавт. [8], П.С. Ветшев и соавт. [14],

Таблица. Влияние различных факторов на прогноз у больных РЩЖ

Авторы	Результаты исследований
	Возраст
Marrazzo A. и соавт., 2008 [67]	Наибольшая частота РЩЖ у больных в возрасте до 30 лет (52%) и после 70 лет (46%)
Романчишен А.Ф. и соавт., 2008 [16]	У больных старше 75 лет в 63% случаев диагностирован РЩЖ IV стадии
Banks N.D. и соавт., 2008 [29]	Для пациентов до 50 лет риск РЩЖ увеличивается на 3% при уменьшении возраста на один год ($p = 0,001$); после 50 лет при увеличении возраста на год риск возрастает на 3,4% ($p = 0,016$)
Комисаренко И.В., 2003 [22]	5-летняя выживаемость среди больных до 20 лет составила 98,2%, 21–40 лет – 96,4%, 41–60 лет – 91,0%, 61–84 лет – 66,7%
Пол	
Méndez W. и соавт., 2008 [71]	РЩЖ чаще выявляется у женщин, чем у мужчин
Gulcelik N.E. и соавт., 2008 [45]	Мужской пол не оказывает влияния на прогноз
Морфологическая характеристика	
Ghossein R.A. и соавт., 2008 [44]	10-летняя летальность при tall-cell варианте ПРЩЖ около 25%
Fukushima M. и соавт., 2009 [43]	Склерозирующий (sclerosing) вариант ПРЩЖ – 0,7% ПРЩЖ, часто у молодых, Mts в ЛУ шеи и в легкие
Basu S. и соавт. 2006, [30]	Узловая fasciitis-like строма – редко встречающийся вариант ПРЩЖ; средний возраст – 44,5 года, в 25% случаев выявлены Mts в ЛУ шеи, в 12,5% – Mts окружающие ткани
Lang B.H. и соавт., 2006 [61]	10- и 15-летнее выживание не отличается между фолликулярным и классическим вариантами ПРЩЖ и составляет 96,2 против 90,7% и 96,2 против 89,1
Luster M. и соавт., 2008 [65]	Между ПРЩЖ и ФРЩЖ отсутствуют различия в частоте выявления многофокального роста опухоли ($p = 0,12$) и отдаленных Mts ($p = 0,49$)
Verburg F. и соавт., 2009 [50]	20-летнее выживание при ПРЩЖ – 90,6%, а при ФРЩЖ – 73,7% ($p < 0,001$); морфологическая форма не влияет на прогноз дифференцированного РЩЖ
Zhand Y.W. и соавт., 2008 [96]	РЩЖ из клеток Гюртле–Ашкенази диагностируется в возрасте 60 лет, имеет большой размер, капсульную и сосудистую инвазию, многофокальный рост (29%), Mts в ЛУ шеи (33%), в легкие (25–35%), 5- и 10-летнюю выживаемость 85,1 и 71,1% соответственно, рецидив у 35% больных
Ahmed M. и соавт., 2008 [25]	У 36% больных РЩЖ из клеток Гюртле–Ашкенази опухолевая ткань не способна накапливать ¹³¹ I

Таблица (окончание). Влияние различных факторов на прогноз у больных РЩЖ

Размер опухоли	
Stang M.T., Carty S.E., 2009 [89]	При узлах более 4 см наблюдается высокий риск РЩЖ – таким больным показана тиреоидэктомия
Banks N.D. и соавт., 2008 [29]	Для узлов менее 2,5 см риск РЩЖ снижается на 53% за каждый сантиметр ($p < 0,001$), для узлов более 2,5 см вероятность РЩЖ увеличивается на 39% за каждый сантиметр ($p < 0,001$)
Erbil Y. и соавт., 2008 [40]	Вероятность выявления РЩЖ возрастает при объеме ЩЖ менее 38 мл и размере опухоли более 0,7 см
Попов С.В., 2008 [10]	Микрокарцинома по сравнению с макрокарциномой при одинаковом гистологическом строении в 2 раза реже поражает обе доли ЩЖ, в 2,4 раза – выходит за пределы капсулы ЩЖ и в 3 раза – дает регионарные Mts; 5- и 10-летняя выживаемость 99,5 и 99,5% соответственно
Hay I.D. и соавт., 2008 [48]	Из 900 больных папиллярной микрокарциномой рецидив через 20 лет у 6% больных, через 40 лет – у 8%
Местное распространение	
Price D.L. и соавт., 2008 [79]	РЩЖ – интратиреоидная опухоль, но в 6–13% имеет экстраиреоидный рост, который оказывает существенное негативное воздействие на выживание
Aroga N. и соавт., 2008 [28]	У больных с макроскопическим экстраиреоидным ростом был достоверный 6,4-кратный повышенный относительный риск рецидива по сравнению с пациентами с микроскопическим экстраиреоидным ростом
Метастатическое поражение шейных ЛУ	
Li Z. и соавт., 2009 [63]	Молодой возраст, большой размер опухоли, билатеральное поражение ЩЖ, экстраиреоидный рост, выраженность онкогена BRAF обуславливают более частое поражение регионарных л/у
Ito Y. и соавт., 2008 [53]	Поражение регионарных ЛУ определяет риск рецидива РЩЖ и выживание, наиболее характерно (20–60%) для ПРЩЖ, а при ФРЩЖ значительно реже (14%)
Отдаленные Mts: 51–71% – при ПРЩЖ и 29–49% – при ФРЩЖ	
Mihailovic J. и соавт., 2007 [72]	5-, 10- и 15-летняя выживаемость при РЩЖ с отдаленными Mts составила 60,7, 51,2 и 38,4% соответственно
Benbassat C.A. и соавт., 2006 [31]	5- и 10-летняя выживаемость после диагноза “отдаленные Mts” составили 88 и 77% соответственно
Sampson E. и соавт., 2007 [83]	Прогноз связан с возрастом пациента, локализацией метастаза, морфологической структурой опухоли, а также способностью метастаза накапливать ¹³¹ I

Примечание: ФРЩЖ – фолликулярный РЩЖ, ПРЩЖ – папиллярный РЩЖ, ЛУ – лимфатические узлы, Mts – метастазы.

В.И. Семиков [17] у пациентов, особенно молодого возраста, при одностороннем поражении и солитарном образовании до 4 см (T₂ по TNM, VICC 2002) проводят экстрафасциальную гемитиреоидэктомию и центральную лимфаденэктомию. Witt R.L. [94] считает приемлемым выполнять и тиреоидэктомию, и гемитиреоидэктомию больным группы низкого риска.

Среди эндокринологов, эндокринных хирургов и радиологов продолжается обсуждение тактики лечения пациентов со случайно выявленной папиллярной микрокарциномой – РЩЖ менее 1 см, для которой характерен хороший прогноз. Гемитиреоидэктомия с истмусэктомией и вмешательство на ЛУ центральной зоны, по мнению Ito Y. и соавт. [54], являются адекватной операцией, когда опухоль расположена только в одной доле. Поэтому если была выполнена гемитиреоидэктомия авторы не считают необходимым сразу после установления диагноза даль-

нейшее расширение объема хирургического вмешательства до тотальной тиреоидэктомии. К такому же выводу приходят Слесаренко С.С. и соавт., Димов А. и соавт., Chen F.J. и соавт. [18, 23, 33]. A. Shaha [87] объем операции и вспомогательной терапии предлагает определять на основании анализа группы риска.

В работе I.D. Hay и соавт. [48] представлено исследование за 60-летний период наблюдения 900 случаев папиллярной микрокарциномы, которая стала случайной послеоперационной находкой. Всем больным было проведено оперативное лечение на ЩЖ в различном объеме (тиреоидэктомия, предельно-субтотальная резекция, субтотальная резекция, гемитиреоидэктомия), из них 50% больным – хирургическое вмешательство на ЛУ шеи, 17% – удаление тиреоидного остатка с применением радиоiodтерапии. На основании оценки частоты возникновения рецидивов в разные сроки наблюдения I.D. Hay и соавт. установили, что ни увеличение объ-

ема операции, ни радиойодтерапия не снижали частоты возникновения рецидива по сравнению с результатами после первоначально проведенной гемитиреоидэктомии. Однако для лечения больных даже с низким риском папиллярного РЩЖ, диагностированного на дооперационном этапе, оптимальной стратегией авторы считают тиреоидэктомию или предельно-субтотальную резекцию с удалением ЛУ центральной зоны [47].

S.M. Wang [93] предлагает при выборе объема операции руководствоваться стадией злокачественного процесса. Субтотальная резекция рациональна и доступна для T₁- и T₂-дифференцированного РЩЖ без метастазов. Такой объем операции позволит эффективно удалить опухоль и избежать послеоперационных осложнений. Тиреоидэктомия должна быть выполнена при стадиях T₃- и T₄-дифференцированного РЩЖ.

Chew M.H. и соавт. [34] представили результаты лечения 352 больных РЩЖ. Из них 72% пациентов выполнена тиреоидэктомия. 5-летняя выживаемость составила 100% у пациентов низкого риска, 92% — промежуточного риска и 64% — высокого риска. Авторы рекомендуют тиреоидэктомию всем пациентам высокого и промежуточного риска и высказывают сомнение относительно целесообразности тиреоидэктомии у пациентов низкого риска.

Таким образом, специалисты, придерживающиеся позиции органосохраняющих операций при дифференцированном РЩЖ в качестве основного аргумента выбора такой тактики приводят схожие отдаленные результаты, полученные как после гемитиреоидэктомии, так и после тиреоидэктомии у пациентов группы низкого риска. В своих работах [67, 95] они указывают на низкую частоту (4,0–7,5%) рецидивов в контралатеральной доле, медленный рост и позднее метастазирование РЩЖ, отсутствие клинического значения скрытых мультифокальных опухолей, и, как следствие, большинство пациентов относят к группе низкого риска с хорошим прогнозом, а расширение объема операции связывают с увеличением частоты послеоперационных осложнений.

M. Zerey и соавт. [95] считают, что объем операции для дифференцированного РЩЖ остается спорным. По их данным, вероятность осложнений после тиреоидэктомии выше, чем после гемитиреоидэктомии: 15 против 6% ($p < 0,0001$). А.С. Ларин, С.М. Черенько на основании [4] результатов собственных наблюдений указывают, что переход на анатомическую методику операций с выделением ЩЖ под визуальным контролем возвратных гортанных нервов и мобилизованных околощитовидных желез (ОЩЖ), привел к снижению частоты травматизации возвратных гортанных нервов с 4,6 до 1,2% и постоянного

гипопаратиреоза — с 2,4 до 0,7%. Частота послеоперационной летальности не превышала 0,5%.

K.Y. Bilimoria и соавт. [32] сообщают о том, что в США основным современным стандартным методом оперативного вмешательства для больных папиллярным РЩЖ более 1 см является тиреоидэктомия. Только около 10% пациентов с такими опухолями в настоящее время подвергаются гемитиреоидэктомии. Использование тиреоидэктомии по сравнению с гемитиреоидэктомией увеличилось с 70,8% в 1985 г. до 90,4% в 2003 г. ($p < 0,0001$). На основании изучения отдаленных результатов лечения 52 173 больных папиллярным РЩЖ более 1 см авторы приходят к выводу, что тиреоидэктомия снижает риск рецидива и улучшает выживание по сравнению с гемитиреоидэктомией. Исследователи определили, что если всем больным вместо гемитиреоидэктомии сделать тиреоидэктомию, то предполагаемое увеличение продолжительности жизни составит около 2%. Различие в выполнении у данной категории больных тиреоидэктомии и гемитиреоидэктомии связано, по их мнению, с социально-экономическими условиями. Гемитиреоидэктомия чаще всего проводилась пациентам старше 45 лет, имеющим бесплатную медицинскую помощь, более низкие доходы и получающим лечение в социальных больницах. Авторы считают, что если риск осложнений после тиреоидэктомии у хирурга, выполняющего операцию, составляет около 2%, то ему не следует делать тиреоидэктомию. Таким образом, А.С. Ларин и соавт. [4], K.Y. Bilimoria и соавт. [32], G. Vincen [32] утверждают, что количество осложнений после тиреоидэктомии зависит не от объема операции, а от квалификации хирурга.

M.P. Stokkel и соавт. [90] считают, что 20% регионарных рецидивов РЩЖ и 8% летальных случаев связано не только с агрессивным опухолевым процессом, но и с неадекватным хирургическим вмешательством. Они предлагают первичную тиреоидэктомию как единственно правильный и адекватный объем операции у больных РЩЖ.

R. Mihai и соавт. [73] установили у каждого четвертого пациента с цитологическим диагнозом “фолликулярная неоплазия” наличие РЩЖ. Поэтому авторы рекомендуют всем пациентам с фолликулярной неоплазией и узлом размером более 4 см делать тиреоидэктомию. Y.W. Zhang и соавт. [96] считают приемлемым у больных фолликулярным РЩЖ выполнение только тиреоидэктомии.

N.O. Kucuk и соавт. [59] пациентам с микрокарциномами из-за вероятности мультифокального роста опухоли у 15% больных предлагают тиреоидэктомию в качестве минимальной оптимальной операции. Многофокусный опухолевый рост, по данным

А.С. Буторина и соавт. [15] выявляется у 75,8% больных папиллярным РЩЖ и у 21,7% больных фолликулярным РЩЖ.

По результатам исследования В.Э. Ванушко и соавт. [1] в группе больных после органосохраняющих операций частота рецидивов РЩЖ составляет 29,3% наблюдений, после гемитиреоидэктомии — 7,9%, после тиреоидэктомии — 3,2%. Авторы отмечают, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, показатели относительного риска рецидива РЩЖ после гемитиреоидэктомии превысили таковые в группе после тиреоидэктомии практически в 5 раз. Переход к выполнению первичной тиреоидэктомии при РЩЖ позволил И.В. Комисаренко и соавт. [22] уменьшить количество рецидивов с 2,3 до 0,7%.

Y.S. Lee [62] оценил стратегию лечения дифференцированного РЩЖ Корейской ассоциации эндокринных хирургов (KAES), Японского общества хирургов ЩЖ (JSTS) и Международной ассоциации эндокринных хирургов (IAES). Тиреоидэктомия, независимо от размера опухоли, в группе низкого риска является более распространенным вмешательством у KAES и IAES, чем у JSTS. Превентивное удаление ЛУ центральной зоны чаще проводится пациентам с папиллярной микрокарциномой KAES по сравнению с IAES или JSTS.

Таким образом, тиреоидэктомия снижает частоту рецидивов во всех группах риска, предотвращает вероятность повторного вмешательства на контралатеральной доле, уменьшает риск возникновения отдаленных метастазов и летальность в группе высокого риска. Полное удаление ткани ЩЖ позволяет использовать лечение радиоактивным йодом (^{131}I) и проводить адекватное наблюдение с использованием тиреоглобулина (ТГ) — основного маркера рецидива РЩЖ [57, 59, 64, 72].

Вмешательство на регионарных лимфатических узлах. В хирургии дифференцированного РЩЖ по-прежнему отсутствует единая позиция в отношении удаления регионарных ЛУ. Одни авторы [5], считают, что наличие метастазов в ЛУ шеи при дифференцированном РЩЖ не отягощают прогноз, другие утверждают, что лимфогенные метастазы усугубляют прогноз [77].

Н. Dralle и А. Machens [37] придерживаются позиции, что пациенты с низким риском летальности и рецидива не нуждаются в профилактическом удалении ЛУ. Н. Alfalah. и соавт. [27] установили, что фолликулярный РЩЖ редко приводит к метастазам в регионарные ЛУ — около 7% случаев. Авторы не рекомендуют вмешательство на ЛУ шеи у больных фолликулярным РЩЖ размером менее 4 см.

Y Ito. и А. Miyauchi [55] приводят данные о том, что профилактическая радикальная шейная лимфаденэктомия оправдана при папиллярном РЩЖ и наличии следующих факторов: мужской пол, возраст 55 лет и старше, размер опухоли более 3 см и экстра-тиреоидный рост. Чаще всего при папиллярном РЩЖ выявляется метастатическое поражение ЛУ центральной зоны. Если этот факт установлен на дооперационном этапе, то удаление ЛУ VI уровня должно быть выполнено совместно с тиреоидэктомией [76].

Z. Li и соавт. [63] выполнили тиреоидэктомию с удалением ЛУ центральной зоны 457 больным папиллярным РЩЖ. Метастазы в центральной зоне шеи диагностированы у 64,5% больных с опухолью размером более 1 см и экстра-тиреоидным ростом и у 23,4% пациентов с опухолью размером 1 см и менее и ограничением ее в пределах ЩЖ. Авторы приходят к заключению, что у больных папиллярным РЩЖ наиболее часто поражаются ЛУ центральной зоны. М. Mathonnet [68] рекомендует удалять ЛУ центральной зоны пациентам группы высокого риска: мужчинам старше 45 или моложе 21 года при папиллярном РЩЖ более 1 см или фолликулярном РЩЖ более 2 см в диаметре. Хирургическое вмешательство на лимфатических коллекторах II–V уровней шеи выполняют, если доказано их метастатическое поражение [53, 58].

Таким образом, преимущества профилактической лимфодиссекции центральной клетчатки шеи являются спорными, нет убедительных доказательств, что это способствует улучшению выживаемости и снижает частоту рецидивов. Однако данное вмешательство позволяет уточнить стадию заболевания и определить дальнейшую тактику ведения больного [3].

Повторные тиреоидэктомии. Дискутабельным остается вопрос о повторных тиреоидэктомиях. Если после субтотальной резекции ЩЖ при плановом гистологическом исследовании выявляется злокачественная опухоль, то данную операцию В.И. Чиссов и соавт. [9] предлагают рассматривать либо как нерадикальную (есть остаточная опухоль), либо как неадекватную (остаточной опухоли нет). В.И. Семиков [17] указывает, что необходимость повторных операций после нерадикальных вмешательств не вызывает сомнений. При неадекватных вмешательствах ряд авторов рекомендуют дифференцированный подход. В.О. Ольшанский. и Е.Н. Новожилова [6], изучив отдаленные результаты после неадекватных операций в сроки до 10 лет, установили наличие рецидива РЩЖ у 26,4% больных с размерами опухоли более 3 см. Авторы считают необходимым при опухолях небольших размеров, расположенных далеко от кап-

сулы, придерживаться тактики активного наблюдения. Данный подход разделяют А.А. Рововой и соавт. и Kim E.S. [7, 57].

Однако с точки зрения современных подходов к лечению более оправданным является выполнение повторных тиреоидэктомий во всех случаях, когда послеоперационная радиоiodтерапия невозможна из-за большого количества оставленной ткани. При размерах первичной опухоли 1–2 см в диаметре показания к выполнению повторной операции, согласно Европейскому консенсусу по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ, должны быть обсуждены непосредственно с больным [41].

Таким образом, большинство зарубежных [32, 73, 90, 92, 94, 96] и некоторые отечественные специалисты [12, 13, 19] больным из группы высокого риска летальности и/или рецидива РЩЖ рекомендуют выполнять тиреоидэктомию. Спорными остаются вопросы в отношении объема оперативного вмешательства у молодых пациентов с односторонним РЩЖ небольших размеров (группа низкого риска) и целесообразности профилактических вмешательств на ЛУ шеи VI группы центральной зоны [19, 36, 37].

Радиоiodтерапия. Лечение дифференцированного РЩЖ радиоактивным йодом основано на способности опухолевой ткани накапливать ^{131}I . Согласно Европейскому консенсусу по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ из фолликулярного эпителия и Национальным клиническим рекомендациям [3, 41], абляция ^{131}I применяется с целью разрушения микроскопических фокусов опухоли, оставшихся после операции, снижения вероятности рецидива и уровня смертности, а также для повышения эффективности ранней диагностики рецидива при исследовании сывороточного ТГ и скинтиграфии всего тела с изотопами ^{131}I .

Показания к радиоiodтерапии остаются одними из наиболее обсуждаемых вопросов [49, 59, 78, 80, 84, 91]. А.М. Sawka и соавт. [84] в своих обзорах и метаанализе эффективности удаления тиреоидного остатка у больных дифференцированным РЩЖ приходят к выводу о том, что радиоiodтерапия, выполненная после тиреоидэктомии, снижает риск рецидива заболевания, однако у пациентов низкого риска ясности в вопросе о целесообразности назначения радиоiodтерапии нет. I.D. Naou [49] предлагает рациональный выбор терапии ^{131}I : агрессивную тактику следует применять у пациентов с высоким риском, а при низком риске воздержаться от использования радиоiodтерапии. Reiners C. и соавт. [80] абляцию ^{131}I рекомендует во всех случаях дифференцированного РЩЖ при размере первичной опухоли более 1 см в диаметре. Радиоiodтерапия при диаметре

опухоли 0,5–1,0 см может быть полезна в особых случаях: опухоль располагалась близко к капсуле ЩЖ, в анамнезе имеются данные о радиоактивном облучении, семейный характер возникновения РЩЖ и неблагоприятные морфологические формы. Perrino M. и соавт. [78], исследовав 251 пациента с папиллярным РЩЖ менее 2 см, после тиреоидэктомии выявили, что у больных с многофокальной опухолью и экстратиреоидным ростом наблюдается высокий риск рецидива заболевания и им необходима терапия ^{131}I . У больных с унифокальными опухолями без экстратиреоидного роста радиоiodтерапию можно не применять независимо от размера опухоли. N.O. Kucuk и соавт. [59] в качестве оптимального варианта лечения папиллярной микрокарциномы предлагает всем больным выполнять тиреоидэктомию и радиоiodтерапию. Положительный эффект радиоiodтерапии на увеличение выживания больных дифференцированным РЩЖ с отдаленными метастазами отмечен в работах S.F. Kuo и J. Mihailovic и соавт. [60, 72]. При проведении радиоiodтерапии активность ^{131}I варьирует от 30 до 200 мКи. Назначение дозы ^{131}I проводится на основании оценки накопления йода, распространенности опухолевого процесса и обнаружения регионарных и отдаленных метастазов [88].

Таким образом, необходимость применения радиоiodтерапии у больных РЩЖ обусловлена стадией заболевания. В группе низкого риска она не показана, в группе высокого риска проводится всем пациентам, а в группе промежуточного риска показания определяются индивидуально [3].

Супрессивная терапия препаратами L-T₄. После операции ТТГ-супрессивную терапию препаратами L-T₄ назначают для коррекции послеоперационного гипотиреоза и подавления секреции тиреотропного гормона (ТТГ) до уровня равного или менее 0,1 мЕ/л [70]. Это обеспечивается средней суточной дозой для взрослых около 2,5 мкг/кг [2]. Эффективность супрессивной терапии оценивают на основании определения уровня ТТГ в сыворотке крови через 3 мес после начального лечения и затем каждые 6–12 мес.

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями [3] по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ назначение L-T₄ в виде заместительной терапии (целевое значение ТТГ 0,5–1,0 мЕ/л) допустимо:

1) больным группы низкого и промежуточного риска при подтвержденной стойкой ремиссии заболевания;

2) пожилым пациентам или пациентам с сопутствующей кардиологической патологией даже при наличии признаков персистенции заболевания;

3) больным группы высокого риска при подтвержденной стойкой ремиссии заболевания после 3–5 лет супрессивной терапии.

Эти ситуации обозначены также в Европейском консенсусе по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ из фолликулярного эпителия и работах M.K. Home, M. Schlumberger и соавт. [41, 51, 86].

В.Э. Ванушко и соавт. [1] установили, что из 216 пациентов, получавших после операции супрессивную терапию, рецидивы РЩЖ выявлены в 3,2% наблюдений, а в группе пациентов без супрессивной терапии рецидив установлен у 28%. Различия показателей статистически достоверны ($p = 0,0006$). Авторы приходят к выводу, что риск рецидива РЩЖ достоверно выше у пациентов, не получивших супрессивную терапию. Г.А. Мельниченко и соавт. [19] сообщают, что в настоящее время не проведены проспективные исследования для определения оптимальной концентрации ТТГ, которая приводила бы к максимальным показателям выживаемости при минимуме побочных эффектов длительной супрессивной терапии.

Динамическое наблюдение. На сегодняшний день основным методом динамического наблюдения радикально пролеченных больных является определение тиреоглобулина – специфического, высокочувствительного маркера клеток ЩЖ, папиллярного и фолликулярного РЩЖ [3, 57, 59, 64, 72].

Тиреоглобулин – это сложный белок, который вырабатывается фолликулами ЩЖ и является непосредственным предшественником тиреоидных гормонов. Углеводная и белковая части ТГ синтезируются в рибосомальной фракции тиреоидного эпителия. Последующее йодирование остатков аминокислоты тирозина, входящих в молекулу ТГ, приводит к образованию тироксина и трийодтиронина, которые освобождаются в кровь в результате отщепления от ТГ под действием протеолитических ферментов ЩЖ. Способность клеток йодировать ТГ наступает вслед за появлением в ЩЖ эндоплазматической сети, образованием фолликулов и секрецией гипофизом ТТГ. В ряде случаев иммунная система организма вырабатывает антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) (аутоиммунная агрессия). ТГ синтезируется как нормальными, так и раковыми тиреоидными клетками, и его продукция находится под контролем ТТГ. При определении содержания ТГ необходимо всегда оценивать уровень ТТГ в сыворотке крови. Для повышения чувствительности определения уровня ТГ используют стимуляцию ТТГ, которая увеличивает продукцию ТГ клетками ЩЖ.

После первичного лечения РЩЖ ТГ может обнаруживаться в крови пациентов в течение нескольких месяцев, так как некоторое его количество выде-

ляется в кровь вследствие повреждения ткани ЩЖ во время операции. Поэтому определение ТГ в послеоперационном периоде целесообразно выполнять не ранее чем через 3 мес. После тиреоидной абляции с помощью операции и ^{131}I уровень ТГ должен стать неопределяемым. У больных с высоким уровнем АТ-ТГ неопределяемый уровень ТГ в крови не может быть интерпретирован как свидетельство ремиссии. Любой определяемый уровень ТГ должен настораживать клинициста и являться показанием к дальнейшему обследованию. Больным с определяемым уровнем ТГ на фоне стимуляции ТТГ необходимо проведение скинтиграфии всего тела, которая позволяет обнаружить очаги опухоли вне ложа ЩЖ [3, 41, 75, 86].

Присутствие в крови АТ-ТГ может стать причиной ложноотрицательного результата исследования ТГ. Уровень АТ-ТГ может снижаться или не определяться у пациентов после тиреоидэктомии с полной ремиссией заболевания в течение 2–3 лет. Появление циркулирующих АТ-ТГ после проведенного радикального лечения можно рассматривать как показатель персистенции опухоли.

Неопределяемые уровни ТГ и АТ-ТГ на фоне стимуляции уровня ТТГ у пациентов из группы низкого и промежуточного риска свидетельствуют о стойкой ремиссии (клиническом излечении). Больных из группы высокого риска с неопределяемыми стимулированными уровнями ТГ и АТ-ТГ в течение 3–5 лет следует переквалифицировать в группу низкого риска [3, 41].

Дистанционная лучевая терапия. Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении дифференцированного РЩЖ используется редко. Показания к ее проведению ограничены. Применение дистанционной лучевой терапии показано как начальное лечение рецидива нерезектабельной опухоли или местной инвазии, когда очаги опухолевой ткани не способны накапливать ^{131}I . Б.Я. Дроздовский и соавт., D. Ford, R. Mazzarotto и соавт. [11, 42, 69] отмечают положительный эффект дистанционной лучевой терапии при метастазах в кости и головной мозг.

Химиотерапия. Химиотерапия проводится пациентам при невозможности выполнения оперативного вмешательства, а также когда опухоль не захватывает ^{131}I и нечувствительна к лучевой терапии. Н.А. Deshpande и соавт. и B.R. Naugen [36, 46] приводят данные о том, что применение доксорубина или его комбинации с цисплатином не позволяет достичь хороших результатов и не влияет на выживаемость пациентов; эффект отмечен менее чем у 20% больных. D.M. Elaraj и O.H. Clark [39] считают, что химиотерапия вообще неэффективна для лечения метастатической болезни.

Заключение

На сегодняшний день, несмотря на то что Европейской тиреоидологической ассоциацией выработан Европейский консенсус по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ из фолликулярного эпителия [41], Американской тиреоидологической ассоциацией созданы клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба и РЩЖ [66], приняты Национальные клинические рекомендации на XI Российском онкологическом конгрессе и IV Всероссийском тиреоидологическом конгрессе [3], вопрос об оптимальной тактике лечения больных дифференцированным РЩЖ по-прежнему остается открытым, многие аспекты проблемы — дискуссионными. Однако грамотное ведение больных РЩЖ на всех уровнях: поликлиническое обследование, стационарное лечение, диспансерное наблюдение с учетом разработанных и принятых рекомендаций, позволяет уже сегодня достигать хороших результатов в лечении таких пациентов.

Список литературы

1. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Ланцаков К.В. Прогноз хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. 2007. Т. 53. №6. С. 19–23.
2. Гарбузов П.И. Наблюдение за больными дифференцированным раком щитовидной железы: современные аспекты // Пробл. эндокринологии. 2002. Т. 48. №4. С. 20–23.
3. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы / Нац. клин. реком., принятые на XI Рос. онкол. конгр. и IV Всерос. тиреоидол. конгр. М.: Никомед, 2007.
4. Ларин А.С., Черенько С.М. Дифференцированный рак щитовидной железы в Украине: опыт клиники в лечении 2000 больных и современные мировые тенденции // Вестн. хир. 2008. Т. 167. №3. С. 54–58.
5. Лушиников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыбин А.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. М.: Медицина, 2003.
6. Ольшанский В.О., Новожилова Е.Н. Показания к повторным операциям при раке щитовидной железы: Современ. асп. хир. эндокринологии: Матер. IX (XI) Росс. симпозиум по хир. эндокринологии, 27–29 сентября, 2000. Челябинск, 2000. С. 317–320.
7. Рововой А.А. и др. Органщадящие вмешательства при узловых поражениях щитовидной железы. Современ. асп. хир. эндокринологии. / Матер. XI (XIII) Рос. симпозиум с междунар. участ. по хир. эндокринологии, 15–18 июля, 2003. СПб., 2003. С. 193–195.
8. Письменный В.И., Галкин Р.А., Осокин О.В. Объем хирургического вмешательства при лечении дифференцированного рака щитовидной железы. Современ. асп. хир. эндокринологии. // Матер. XVI (XVIII) Рос. симпозиум с междунар. участ. по хир. эндокринологии, 18–20 сентября, 2007. Саранск, 2007. С. 182–183.
9. Чиссов В.И. и др. Показания к повторным операциям при раке щитовидной железы // Рос. онкол. журн. 1998. №1. С. 27–30.
10. Попов С.В. Малые узловые образования щитовидной железы: морфология, клиническое значение, диагностика, лечение и прогноз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
11. Дроздовский Б.Я. и др. Радиойодтерапия в комбинированном лечении рака щитовидной железы. Современ. асп. хир. эндокринологии. / Матер. XII (XIV) Рос. симпозиум с междунар. участ. по хир. эндокринологии, 21–23 октября, 2004. Ярославль, 2004. С. 95–96.
12. Ванушко В.Э. и др. Рак щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. 2005. Т. 51. №4. С. 43–53.
13. Ребров В.В. Результаты лечения рака щитовидной железы. Современ. асп. хир. эндокринологии. / Матер. XVI (XVIII) Рос. симпозиум с междунар. участ. по хир. эндокринологии. Саранск, 2007. С. 193–195.
14. Ветшев П.С. и др. Результаты хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы. Современ. асп. хир. эндокринологии. / Матер. XVI (XVIII) Рос. симпозиум с междунар. участ. по хир. эндокринологии, 18–20 сентября, 2007. Саранск, 2007. С. 51–53.
15. Буторин А.С. и др. Ретроспективный анализ результатов хирургического лечения многофокусного рака щитовидной железы. Современ. асп. хир. эндокринологии. / Матер. XII (XIV) Рос. симпозиум с междунар. участ. по хир. эндокринологии, 21–23 октября, 2004. Ярославль, 2004. С. 49–51.
16. Романчишен А.Фн, Кузьмичев А.С., Богатиков А.А. Результаты хирургического лечения узловых заболеваний щитовидной железы у больных старческого возраста // Вест. хир. 2008. Т. 167. №3. С. 63–66.
17. Семиков В.И. Лечебно-диагностическая стратегия при узловых заболеваниях щитовидной железы: Автореф. ... докт. мед. наук. М., 2004.
18. Слесаренко С.С., Мещеряков В.А., Амиров Э.В. Особенности диагностики и хирургического лечения узловой тиреоидной патологии у женщин репродуктивного возраста // Вестн. хир. 2007. С. 43–46.
19. Мельниченко Г.А. и др. Спорные вопросы лечения дифференцированного рака щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. 2008. Т. 54. №2. С. 14–22.
20. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17. №3. С. 47.
21. Хэй Я.Д. Папиллярный рак щитовидной железы: клинические проявления, рецидивы и прогноз // Вест. хир. 2006. Т. 165. №1. С. 43–45.
22. Комисаренко И.В. и др. Хирургическое лечение рака щитовидной железы в Украине после аварии на Чернобыльской АЭС. Современ. асп. хир. эндокринологии. Матер. XI (XIII) Рос. симпозиум с междунар. участ. по хир. эндокринологии, 15–18 июля, 2003. СПб., 2003. С. 66–72.
23. Димов А. и др. Хирургические заболевания щитовидной железы // Хирургия. 2008. №3. С. 46–48.
24. Яйцев С.В., Привалов В.А. Распространенность рака щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. 2002. Т. 48. №4. С. 13–16.
25. Ahmed M., Yousef H.B., Greer W. Hurthle cell neoplasm of the thyroid gland // ANZ J. Surg. 2008. V. 78. N3. P. 139–143.
26. Albores-Saavedra J., Henson D.E., Glazer E. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular pheno-

- type-papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study // *Endocrin. Pathol.* 2007. V. 18. N1. P. 1–7.
27. *Alfalsh H., Cranshaw I., Jany T.* Risk factors for lateral cervical lymph node involvement in follicular thyroid carcinoma // *Wld J. Surg.* 2008. V. 32. N12. P. 2623–2626.
28. *Arora N.* Extrathyroidal extension is not all equal: Implications of macroscopic versus microscopic extent in papillary thyroid carcinoma // *Surg.* 2008. V. 144. N6. P. 942–947.
29. *Banks N.D., Kowalski J., Tsai H.L.* A diagnostic predictor model for indeterminate or suspicious thyroid FNA samples // *Thyroid.* 2008. V. 18. N9. P. 933–941.
30. *Basu S., Nair N., Shet T.* Papillary thyroid carcinoma with exuberant nodular fasciitis-like stroma: treatment outcome and prognosis // *J. Laryngol. Otol.* 2006. V. 20. N4. P. 338–342.
31. *Benbassat C.A., Mechlis-Frish S., Hirsch D.* Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer // *Wld J. Surg.* 2006. V. 30. N6. P. 1088–1095.
32. *Bilimoria K.Y., Zanco K., Sturgeon C.* Impact of surgical treatment on outcomes for papillary thyroid cancer // *Adv. Surg.* 2008. V. 42. P. 1–12.
33. *Chen F.J.* Surgical treatment of differentiated thyroid carcinoma and analysis of recurrence-related factors // *Ai Zheng.* 2004. V. 23. N11. P. 1311–1316.
34. *Chew M.H., Chan G., Siddiqui M.M.* Risk-stratified management of well-differentiated thyroid cancers: a review of experience from a single institution, 1990–2003 // *Wld J. Surg.* 2008. V. 32. N3. P. 386–394.
35. *Danila R., Popovici R., Andriescu L.* The role of lymphadenectomy in the treatment of differentiated thyroid cancer // *Rev. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2007. V. 111. N1. P. 129–134.
36. *Deshpande H.A., Gettinger S.N., Sosa J.A.* Novel chemotherapy options for advanced thyroid tumors: small molecules offer great hope // *Curr. Opin. Oncol.* 2008. V. 20. N1. P. 19–24.
37. *Dralle H., Machens A.* Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 22. N6. P. 971–987.
38. *Duntas L., Grab-Duntas B.M.* Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer // *Hell. J. Nucl. Med.* 2006. V. 9. N3. P. 156–162.
39. *Elaraj D.M., Clark O.H.* Changing management in patients with papillary thyroid cancer // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2007. V. 8. N4. P. 305–313.
40. *Erbil Y., Barbaros U., Salmaslolu A.* Effect of thyroid gland volume in preoperative detection of suspected malignant thyroid nodules in a multinodular goiter // *Arch. Sum.* 2008. V. 143. N6. P. 558–563.
41. *Furio P.* et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. V. 2. N154. P. 787–803.
42. *Ford D.* External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer // *Clin. Oncol. (Royal Coll. Radiol.).* 2003. V. 15. P. 337–341.
43. *Fukushima M., Ito Y., Hirokawa M.* Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma in Japan: an 18-Year Experience at a Single Institution // *Wld J. Surg.* 2009. V. 25. P. 238–242.
44. *Ghossein R., Livolsi V.A.* Papillary thyroid carcinoma tall cell variant // *Thyroid.* 2008. V. 18. N11. P. 1179–1181.
45. *Gulcelik N.E., Gulcelik M.A., Kuru B.* Risk of malignancy in patients with follicular neoplasm: predictive value of clinical and ultrasonographic features // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008. V. 134. N12. P. 1312–1315.
46. *Haugen B.R.* Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease // *Semin. Surg. Oncol.* 1999. V. 16. P. 34–41.
47. *Hay I.D.* Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma // *Endocrin. Pract.* 2007. V. 13. N5. P. 521–533.
48. *Hay I.D., Hutchinson M.E., Gonzalez-Losada T.* Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period // *Surge.* 2008. V. 144. N6. P. 980–987.
49. *Hay I.D.* Selective use of radioactive iodine in the postoperative management of patients with papillary and follicular thyroid carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 2006. V. 8. P. 692–700.
50. *Verburg F.* et al. Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumour diameter, invasive growth and metastases // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. V. 21. N6. P. 39–43.
51. *Home M.K.* Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? // *J. Clin. Endocrin. Met.* 2004. V. 89. P. 4469–4473.
52. *Ito Y., Miyauchi A.* Appropriate treatment for asymptomatic papillary microcarcinoma of the thyroid // *Expert Opin. Pharmacother.* 2007. V. 8. N18. P. 3205–3215.
53. *Ito Y., Miyauchi A.* Lateral lymph node dissection guided by preoperative and intraoperative findings in differentiated thyroid carcinoma // *Wld J. Surg.* 2008. V. 32. N5. P. 729–739.
54. *Ito Y., Miyauchi A.* Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid // *Endocrin. J.* 2008. V. 13. N8. P. 337–341.
55. *Ito Y.* Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection // *Wld J. Surg.* 2007. V. 31. N11. P. 2085–2091.
56. *Kasagi K.* Epidemiology of thyroid tumors: effect of environmental iodine intake // *Nippon Rinsho.* 2007. V. 65. N11. P. 1953–1958.
57. *Kim M.J.* Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirate washouts: The criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2008. V. 8. N5. P. 19–23.
58. *Koo B.S.* Predictive Factors of Level IIb Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. V. 18. N2. P. 123–135.
59. *Kucuk N.O., Tari P., Tokmak E.* Treatment for microcarcinoma of the thyroid-clinical experience // *Clin. Nucl. Med.* 2007. V. 32. N4. P. 279–281.
60. *Kuo S.F.* The role of radioactive iodine therapy in young patients with papillary thyroid cancer // *Clin. Nucl. Med.* 2009. V. 15. N1. P. 4–6.
61. *Lang B.H., Lo C.Y., Chan W.F.* Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term outcome // *Wld J. Surg.* 2006. V. 30. N5. P. 752–758.
62. *Lee Y.S., Nam K.H., Chung W.Y.* Practical management of well differentiated thyroid carcinoma in Korea // *Endocrin. J.* 2008. V. 55. N6. P. 1015–1024.

63. Li Z., Qu X.C., Cheng B. The characteristics of papillary thyroid cancer lymph node metastasis and the clinical significance of central region cervical lymph node dissection // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2008. V. 46. N18. P. 1407–1409.
64. Lin J.D., Lin K.J., Chao T.C. Therapeutic outcomes of papillary thyroid carcinomas with tumors more advanced than T₁N₀M₀ // *Radiother. Oncol.* 2008. V. 89. N1. P. 97–104.
65. Luster M., Verburg F., Mäder U. Primary tumour diameter as a risk factor for metastases in differentiated thyroid carcinoma // *Endocrin. J.* 2008. V. 5. P. 381–389.
66. David S.S. et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce // *Thyroid*. 2006. V. 16. N2. P. 1–33.
67. Marrazzo A., Taormina P., David M. Thyroid carcinoma: from diagnosis to therapy // *Chir. Ital.* 2008. V. 3. N5. P. 685–695.
68. Mathonnet M. Lymph node dissection in non-medullary differentiated thyroid carcinoma // *Ann. Chir.* 2006. V. 131. N6, 7. P. 361–368.
69. Mazzarotto R., Cesaro M.G., Lora O. The role of external beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer // *Biomed. Pharmacoth.* 2000. V. 54. P. 345–349.
70. McGriff N.J. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer // *Ann. Med.* 2002. V. 34. P. 554–564.
71. Méndez W., Rodgers S.E., Lew J.I. Role of surgeon-performed ultrasound in predicting malignancy in patients with indeterminate thyroid nodules // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. V. 15. N9. P. 2487–2492.
72. Mihailovic J., Stefanovic L., Malesevic M. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: probability of survival and its predicting factors // *Cancer Biother Radiopharm.* 2007. V. 22. N2. P. 250–255.
73. Mihai R. et al. One in four patients with follicular thyroid cytology (THY3) has a thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2009. V. 19. N1. P. 33–37.
74. Pacini F. The European Thyroid Cancer Taskforce European consensus for the management of patients with // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. V. 154. N6. P. 787–803.
75. Pacini F. 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. Met.* 2002. V. 87. P. 1499–1501.
76. Pai S.I. Central compartment neck dissection for thyroid cancer. Technical considerations // *J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2008. V. 70. N5. P. 292–297.
77. Pelizzo M.R., Toniato A., Grigoletto R. Carcinoma papillare della tiroide: Analisi uni e multivariata dei fattori influenti la prognosi incluso il trattamento chirurgico // *Minerva Chir.* 1998. V. 53. N6. P. 471–482.
78. Perrino M., Vannucchi G., Colombo C. Papillary thyroid cancers ≤2 cm: outcome predictors and impact of surgical and radiometabolic treatments // *Arch. Surg.* 2008. V. 135. N2. P. 45–52.
79. Price D.L., Wong R.J., Randolph G.W. Invasive thyroid cancer: management of the trachea and esophagus // *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2008. V. 41. N6. P. 1155–1168.
80. Reiners C., Dietlein M., Luster M. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 6. P. 989–1007.
81. Rosenbaum M.A., McHenry C.R. Contemporary management of papillary carcinoma of the thyroid gland // *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2009. V. 9. N3. P. 317–329.
82. Ruggiero F.P., Fedok F.G. Outcomes in reoperative thyroid cancer // *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2008. V. 41. N6. P. 1261–1268.
83. Sampson E., Brierley J.D., Le L.W. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis // *Cancer*. 2007. V. 110. N7. P. 1451–1456.
84. Sawka A.M., Brierley J.D., Tsang R.W. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2008. V. 2. P. 457–480.
85. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma / M. Schlumberger // *Ann. Endocrinol.* 2007. V. 68. N2–3. P. 120–128.
86. Schlumberger M., Berg G., Cohen O. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective // *Eur. J. Endocrin.* 2004. V. 150. P. 105–112.
87. Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups // *J. Surg. Oncol.* 2006. V. 94. N8. P. 683–691.
88. Silberstein E.B. Comparison of outcomes after (123)I versus (131)I pre-ablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma // *J. Nucl. Med.* 2008. V. 1. P. 166.
89. Stang M.T., Carty S.E. Recent developments in predicting thyroid malignancy // *Curr. Opin. Oncol.* 2009. V. 21. N1. P. 11–17.
90. Stokkel M.P., Duchateau C.S., Dragoiescu C. The value of FDG-PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer: a review of the literature // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006. V. 50. N1. P. 78–87.
91. Van Nostrand D. The Utility of Radioiodine Scans Prior to (131)I Ablation in Patients with Well-Differentiated // *Thyroid Cancer*. 2009. V.13. N3. P. 145–148.
92. Vincent G. Thyroidectomy over a quarter of a century in the Belgian Ardennes: a retrospective study of 1207 patients // *Acta Chir. Belg.* 2008. V. 108. N5. P. 542–547.
93. Wang S.M. Selection of the initial surgery extent for differentiated thyroid cancer without metastasi // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2007. V. 45. N3. P. 182–185.
94. Witt R.L. Initial surgical management of thyroid cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2008. V. 17. N1. P. 71–91.
95. Zerey M. Short-term outcomes after unilateral versus complete thyroidectomy for malignancy: a national perspective // *Surg.* 2009. V. 75. N1. P. 20–24.
96. Zhang Y.W., Greenblatt D.Y., Repplinger D. Older age and larger tumor size predict malignancy in hürthle cell neoplasms of the thyroid // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. V. 15. N10. P. 2842–846.