

ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЗ ФОЛЛИКУЛЯРНОГО ЭПИТЕЛИЯ

Перевод и предисловие П. О. Румянцев

Furio Pacini¹, Martin Schlumberger², Henning Dralle³, Rossella Elisei⁴, Johan Smit⁵, Wilmar Wiersinga⁶ and the European Thyroid Cancer Taskforce (Фурио Пачини¹, Мартин Шлюмбергер², Хеннинг Дралле³, Росселла Илизеа⁴, Йохан Смит⁵, Вильмар Версинга⁶ и Европейская группа экспертов⁷)

¹ Университет г. Сиены, Италия;

² Институт Густава-Русси, Вильеф, Франция;

³ Университет г. Галле, Германия;

⁴ Университет г. Пизы, Италия;

⁵ Медицинский центр Лейденского университета, Голландия;

⁶ Университет Амстердама, Голландия;

⁷ Состав Европейской группы экспертов:

Belgium: Moreno-Reyes R. (Brussels), Van den Bruel A. (Leuven); Cyprus: Zira C. (Nicosia); Denmark: Feldt-Rasmussen U. (Copenhagen); Godballe C. (Odense); France: Corone C. (Saint Cloud), Borson-Charzot F. (Bron); Germany: Reiners C. (Wuerzburg); Greece: Alevizaki M. (Athens), Duntas L. (Athens), Vlassopoulou B. (Athens); Hungary: Esik O. (Pecs), Mezosi E. (Pecs); Ireland: Moriarty M.J. (Dublin), Smyth P. (Dublin); Israel: Cohen O. (Tel-Hashomer), Krausz Y. (Jerusalem); Italy: Pellegriti G. (Catania), Castagna M. G. (Siena); Latvia: Marga M. (Riga); Norway: Bioro T. (Oslo); Poland: Jarzab B. (Gliwice); Portugal: Carrilho F. (Coimbra), de Castro J. J. (Lisbon), Limbert E. S. (Lisbon); Romania: Ioachim D. (Bucharest), Mogos V. (Lasi), Ursu H. (Bucharest); Russian Federation: Romyantsev P. (Obninsk), Troshina E. (Moscow); Slovakia: Hnilica P. (Bratislava); Slovenia: Besic N. (Ljubjana), Zagar I. (Ljubjana); Spain: Gomez J. M. (Barcelona), Sanchez-Franco F. (Madrid); Sweden: Berg G. (Gotenburg), Tennvall J. (Lund), Wallin G. K. (Stockholm); Switzerland: Meier C. A. (Geneve); The Netherlands: Links T. P. (Groningen); Turkey: Ayyaz G. (Ankara), Uysal A. R. (Ankara); Ukraine: Cherenko S. (Kiev), Larin O. (Kiev); United Kingdom: Harmer C. (London).

Предисловие

Дифференцированные формы карцином ЩЖ развиваются из фолликулярного эпителия и представлены в большинстве случаев папиллярными и, реже, фолликулярными карциномами, составляющими 90–95% всех случаев злокачественных опухолей этого органа. Заболеваемость дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) в нашей стране за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза (с 4,5 тыс. до 8,5 тыс. случаев в год), что может быть связано, по крайней мере, с двумя причинами. С одной стороны, это очевидная зависимость увеличения заболеваемости папиллярным РЩЖ от радиационного фактора, что наблюдается на загрязненных после чернобыльской аварии радионуклидами территориях России, Беларуси и Украины. С другой – благодаря широкому внедрению в клиническую практику методов УЗИ и тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ значительно улучшилась диагностика “скрытого” РЩЖ. Большая

часть случаев последнего представлена папиллярными микрокарциномами и вялотекущими формами макрокарцином (инкапсулированные папиллярные, фолликулярные с минимальной инвазией). Благодаря улучшению предоперационной диагностики в поле зрения специалистов стали чаще попадать клинически агрессивные карциномы ЩЖ на ранних стадиях развития, так как любая карцинома, вне зависимости от потенциала злокачественности, проходит стадию микроопухоли. В последние годы в ведущих клиниках Европы и всего мира накопился значительный опыт диагностики и оценены результаты лечения ДРЩЖ с использованием различных схем. Кроме того, в 2002 г. Международным противораковым союзом (UICC) была принята новая (6-я) редакция классификации TNM, где в сравнении с предыдущей (5-й редакцией) пересмотрено стадирование РЩЖ. Все это послужило поводом для объединения усилий и стало предметом серьезного системного анализа ситуации ведущими европейскими экспер-

тами с целью переосмысления современной стратегии ведения больных ДРЩЖ и разработки общеевропейского консенсуса. Большому совещанию европейских экспертов, на которое были приглашены два представителя от России и которое состоялось в мае 2005 г. в Афинах (Греция), предшествовала продолжительная электронная переписка по согласованию основных положений документа. Окончательный вариант консенсуса недавно опубликован в *European Journal of Endocrinology*.

На основании собственного и коллегиального опыта в отношении ситуации по ведению больных ДРЩЖ в нашей стране хотелось бы поделиться следующими наблюдениями. К сожалению, в большинстве лечебных учреждений России **диагностика и стадирование РЩЖ находятся на недостаточном уровне, а тактика лечения изобилует неадекватными объемами хирургического вмешательства и большим разнообразием применяемых в последующем дополнительных методов лечения, зачастую патогенетически неоправданных.** Так, на местах, а нередко и в крупных клиниках, больным РЩЖ проводится дистанционная лучевая терапия и даже химиотерапия, применение которых, за исключением строго ограниченных случаев, при ДРЩЖ просто бессмысленно и, более того, наносит вред здоровью пациентов. При этом радиоiodтерапия рекомендуется очень редко, уже в качестве паллиатива или при запущенных отдаленных метастазах, когда ее эффективность существенно ниже. Больные ДРЩЖ нередко оперируются непрофильными хирургами, не располагающими достаточным опытом выполнения и знанием специфики подобных операций. На послеоперационном этапе часто не назначается и не контролируется режим супрессивной терапии препаратами тиреоидных гормонов, не анализируется уровень тиреоглобулина как опухолевого маркера (и антител к нему) в крови и не соблюдаются регулярность и план контрольных обследований. Недооценка опухолевой распространенности и нерадикально выполненные операции приводят к большому числу поздно диагностируемых рецидивов и прогрессированию заболевания, что закономерно снижает показатели безрецидивного течения и выживаемости больных. Нельзя также не отметить относительно высокий процент стойких послеоперационных осложнений (паралич гортани, гипопаратиреоз), приводящих к снижению качества жизни.

Многолетний опыт морфологической верификации диагноза РЩЖ в лаборатории патологической анатомии ГУ МРНЦ РАМН (руководитель — профессор, д.м.н. Е.Ф. Лушников) и анализ послеоперационного материала, присланного из других учреждений, где проводилось хирургическое лече-

ние, свидетельствуют о весьма **низком общем качестве патологоанатомической диагностики карцином ЩЖ.** А ведь именно на основе правильной интерпретации результатов гистологического исследования опухолевой и окружающей ткани строится тактика дальнейшего ведения пациентов.

Чернобыльская авария заставила взглянуть на рост заболеваемости папиллярным РЩЖ и с точки зрения радиационного фактора. Стремительный рост заболеваемости, зарегистрированный через 5 лет после аварии и сохраняющийся до сих пор, существенно увеличил и “омолодил” контингент больных РЩЖ, проживающих на загрязненных территориях. В консенсусе радиационное облучение в анамнезе значителен как независимый фактор, отрицательно влияющий на агрессивность клинического течения заболевания, что отражает и нашу точку зрения.

Отметим, что до сих пор, несмотря на все усилия со стороны нашего Центра, НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ РАМН, МЗ РФ и РАМН, применяющиеся в России подходы к диагностике, лечению и реабилитации больных ДРЩЖ **столь же далеки от консенсуса, как велик диапазон схем лечения, используемых в практике различных учреждений.** Приходится констатировать, что на сегодняшний день единственным в РФ медицинским учреждением, располагающим возможностью и желанием концептуально соответствовать положениям общеевропейского консенсуса по ведению больных ДРЩЖ, является ГУ МРНЦ РАМН. Однако с учетом того, что вышеозначенная проблема в нашей стране остается открытой для дискуссии и продолжает усугубляться, ее решение требует принятия адекватных мер.

В заключение хотелось бы поблагодарить Европейскую Тиреоидную Ассоциацию за приглашение принять участие в разработке консенсуса и высказать личную признательность Г.А. Мельниченко и В.В. Фадееву за рекомендацию моей кандидатуры от нашей страны, а также выразить глубокую благодарность директору ГУ МРНЦ РАМН академику А.Ф. Цыбу за материальную поддержку командировки на совещание в г. Афины.

*Ведущий научный сотрудник
ГУ МРНЦ РАМН, к.м.н. П.О. Румянцев*

ВВЕДЕНИЕ

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является сравнительно редкой (<1%) злокачественной опухолью, но в то же время это наиболее частый рак эндокринных желез, доля которого составляет примерно 5% случаев среди всей узловой патологии щитовидной железы (ЩЖ) [1]. Узловые поражения ЩЖ довольно часто встречаются, и, в за-

висимости от метода выявления и возраста обследуемых, заболеваемость может составлять 20–50% в общей популяции, создавая большой поток обращений к эндокринологам. Помимо этого, заболеваемость РЩЖ, чаще всего дифференцированным, является одной из наиболее быстрорастущих, по крайней мере, в США [2], где папиллярный гистологический тип составляет около 80% всех случаев рака. В связи с этим, возникает необходимость унифицировать диагностические и лечебные подходы при узловом поражении ЩЖ и ДРЩЖ, так как эти заболевания требуют междисциплинарного подхода, включая эндокринологию, терапию, ядерную медицину, онкологию, эндокринную (общую или шейную) хирургию и даже общую практику.

С этой патологией сталкиваются в различных медицинских учреждениях, которые не всегда оснащены подходящим оборудованием (в диапазоне от специализированных центров, больниц общего профиля и периферических клиник). Нередко эпидемиологические данные между разными европейскими странами значительно варьируют, что может быть связано с воздействием факторов внешней среды, различным уровнем медицинской помощи и другими факторами, которые могут видоизменять проявление заболевания и стратегию ведения больных. За последние десятилетия клиническое течение ДРЩЖ сместилось от преобладания тяжело протекающих случаев, требующих интенсивного лечения и последующего наблюдения, до субклинических форм, случайно выявляемых при УЗИ, которые требуют менее агрессивных подходов к лечению и наблюдению. Также в последние годы улучшились диагностические и терапевтические возможности (чувствительные методики определения уровня тиреоглобулина (ТГ) в сыворотке крови, УЗИ шеи, рекомбинантный человеческий ТТГ (рчТТГ)), что позволяет выполнять менее инвазивные и некомфортные для пациентов процедуры. Все эти соображения диктуют необходимость применения более эффективных, менее инвазивных и дорогостоящих мероприятий, способных гарантировать высокое качество жизни больных с довольно низкой смертностью.

Несколько европейских стран разработали собственные рекомендации или консенсусы [3–6], основанные на консолидированном опыте с учетом национальных особенностей этих стран. Тем не менее они имеют отличия по ряду важных аспектов. Следуя общей тенденции культурной и научной интеграции среди стран Европейского Союза, Европейская Тиреоидная Ассоциация одобрила разработку общеевропейских рекомендаций по диагностике и лечению ДРЩЖ.

ПРОЦЕДУРА РАЗРАБОТКИ

Для разработки консенсуса Европейская тиреоидная ассоциация и группа по исследованию РЩЖ обратились к национальным ассоциациям эндокринологов в Европе с просьбой рекомендовать двух экспертов по РЩЖ от каждой страны. 25 стран ответили положительно и представили 50 экспертов, которые сформировали рабочий коллектив, возглавляемый двумя координаторами, с целью разработки консенсуса. Они определили наиболее насущные вопросы по диагностике и лечению:

- предоперационная диагностика рака ЩЖ;
- хирургическое лечение;
- TNM классификация и другие прогностические системы;
- назначение радиоактивного йода после операции;
- дальнейшее наблюдение: роль сцинтиграфии всего тела, определения уровня тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину и УЗИ шеи;
- протоколы по ближайшему и долгосрочному мониторингу;
- лечение местного и регионарного рецидива, а также отдаленных метастазов.

Эти вопросы обсуждались на совещании, которое состоялось 24 мая 2005 г. в Афинах. Экспертам было предложено сделать пожелания, основываясь на собственном клиническом опыте и данных литературы. Первая сессия была посвящена представлению современного положения дел по каждому выбранному вопросу, после которого следовало его обсуждение. Во время второй сессии эксперты были разделены на 4 подгруппы для обсуждения отдельных вопросов, которые затем были доложены на общем совещании. В дальнейшем координаторами был написан черновой текст рекомендаций, который обсуждался членами рабочего совещания по электронной почте до тех пор, пока не был одобрен окончательный вариант. Хотя первичной целью была разработка рекомендаций по ДРЩЖ, мы пришли к выводу, что необходимо небольшое обсуждение тактики действий при узловом зобе.

УЗЛОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Обследование пациентов с узловым зобом

Узлы ЩЖ являются не каким-то одним заболеванием, а представляют собой клиническую манифестацию различной патологии этого органа [7]. Они могут появляться в неизменной ЩЖ или на фоне диффузного зоба, могут быть одиночными или

множественными [8]. Каждый их узлов в многоузловом зобе может стать клинически значимым по показателям роста, размера и функциональным характеристикам. Риск наличия рака одинаков для солитарных «холодных» узлов и многоузлового зоба. Узлы неопухолевой природы можно обнаружить у пациентов с зобом, а также при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Целью диагностики при узловом зобе является дифференцировка доброкачественной и злокачественной патологии (рис. 1).

УЗИ и скintiграфия шеи

На сегодняшний день УЗИ является наиболее точным методом визуализации узлов ЩЖ, поэтому

оно показано при любом выявленном при пальпации узловом образовании [9]. УЗИ позволяет точно определить размеры и структуру как наибольшего узла, так и других непальпируемых узлов, что особенно важно при многоузловом зобе. УЗИ необходимо для прицельной тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) [9, 10]. Кроме того, при УЗИ шеи могут быть выявлены подозрительные на метастатические лимфатические узлы. К эхографическим признакам злокачественных опухолей ЩЖ можно отнести гипоехогенность, микрокальцинаты, отсутствие периферического «хало» – сигнала, нечеткие границы, внутринодулярная гиперваскуляция и регионарная лимфаденопатия. Сочетание этих эхографических

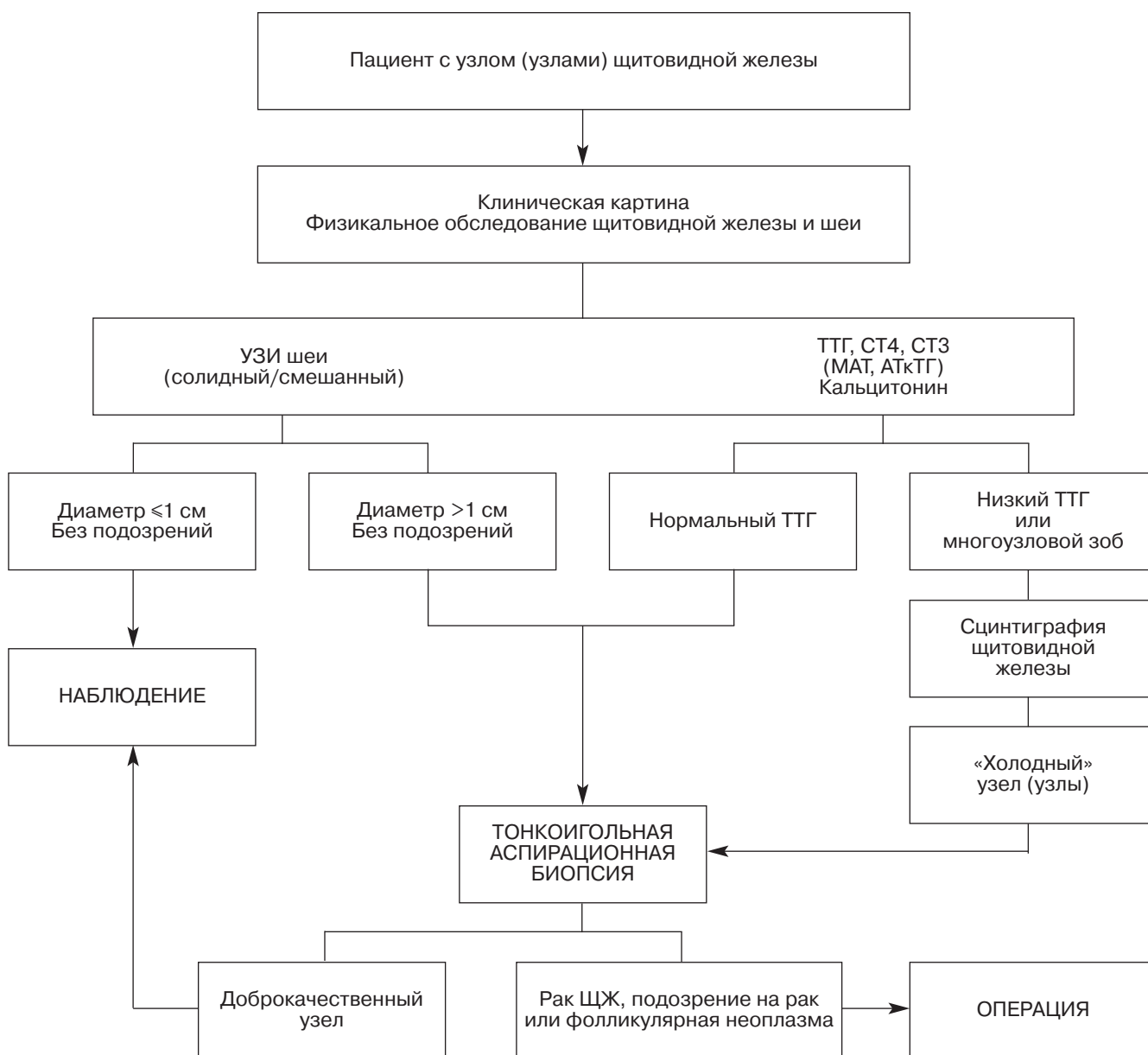


Рис. 1. Тактика обследования пациентов с узловым зобом.

ких признаков повышает вероятность злокачественного характера узлового образования [11].

Хотя широкое применение УЗИ и ограничило использование тиреоидной сцинтиграфии, но эта методика полезна для подтверждения функциональной природы узла ЩЖ при низких или неопределяемых значениях ТТГ в сыворотке крови, так как она зачастую демонстрирует наличие автономно функционирующих узлов [7].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ)

Любой солитарный узел ЩЖ (≥ 1 см) должен быть исследован цитологически за исключением “горячих” узлов на фоне подавленного уровня ТТГ. Образования меньшего размера (< 1 см) с очень низкой вероятностью приобретают клиническое значение, даже если они злокачественны. Поэтому их пункция показана только при наличии подозрительных эхографических признаков (солидные гипоехогенные с микрокальцинатами) или неблагоприятных данных анамнеза. В случае многоузлового зоба ТАБ под контролем УЗИ должны подвергаться узлы наибольшего размера.

ТАБ является “золотым стандартом” дифференциальной диагностики при узловом зобе, хотя имеет ряд ограничений, а именно неинформативные мазки и фолликулярная неоплазия [9, 10, 12]. Чувствительность ТАБ зависит от опыта цитолога, просматривающего стекла, а также от методики отбора образцов и технологии окрашивания. Если мазки неинформативны – ТАБ повторяют [13]. При фолликулярной неоплазии, за исключением случаев автономных (“горячих”) узлов по данным сцинтиграфии, никакой другой тест не способен отличить, является процесс доброкачественным или злокачественным. Иммуноцитохимический анализ различных маркеров малигнизации не является достаточно чувствительным и специфичным. Результаты этих методов исследования должны быть ратифицированы прежде, чем будут использоваться в рутинной практике. Окончательный диагноз может быть установлен только в результате гистологического исследования [14, 15]. Объем хирургического вмешательства при фолликулярной опухоли должен состоять в удалении пораженной доли ЩЖ в случае одиночного узла и в тотальной тиреоидэктомии при многоузловом поражении железы. Можно выполнить срочное интраоперационное гистологическое исследование, хотя многие авторы избегают его использование в связи с высокой частотой ложноотрицательных результатов [14]. Эти авторы предлагают выполнять предельно околототальную тиреоидэктомию в случае, когда фолликулярная опухоль ассоциирована с клиническим подо-

зрением на злокачественность или когда пациент предпочитает подвергнуться одномоментной радикальной операции, чем иметь риск повторной операции в случае, когда злокачественность опухоли будет установлена при послеоперационном гистологическом исследовании [16].

Если результаты цитологического исследования позволяют диагностировать или подозревать папиллярный РЩЖ – рекомендуется выполнение тотальной (или околототальной) тиреоидэктомии. В случае подозрения на ПРЩЖ в некоторых медицинских центрах выполняют лобэктомию и срочное гистологическое исследование. Однако в связи с тем, что частота ложноположительных результатов цитологического исследования при подозрении на ПРЩЖ очень мала (около 2%), а частота ложноположительных результатов срочного гистологического исследования может быть высокой (около 40%), во многих центрах в подавляющем большинстве случаев выполняют тотальную тиреоидэктомию [17]. Вопрос о хирургическом вмешательстве на лимфоузлах шеи подробно рассматривается в разделе “Хирургия”.

Лабораторные исследования

Определение уровня сывороточного ТТГ (лучше вместе со свободным тироксином (fT4) и свободным трийодтиронином (fT3) показано при первом визите пациента, чтобы исключить нарушение функции ЩЖ (гипо- или гипертиреоз). Измерение уровня антитиреоидных антител (особенно антител к тиреопероксидазе) имеет значение для выявления аутоиммунного тиреоидита, но их вклад в дифференциальную диагностику при узловом зобе чрезвычайно мал. Измерение уровня сывороточного тиреоглобулина (ТГ) не играет роли в диагностике узлового зоба, так как его концентрация скорее коррелирует с размером образования, нежели с ее природой [18].

Повышенный уровень кальцитонина (КТ) в сыворотке крови у пациентов с узлами ЩЖ почти всегда свидетельствует о наличии медулярного РЩЖ за исключением редких случаев умеренного повышения уровня КТ (патология почек, редко встречающаяся эктопированная продукция КТ при нейроэндокринных нетиреоидных опухолях, гипергастринемия, тиреоидит Хашимото (спорно), интерференция гетофильных антител). Несколько проспективных европейских клинических исследований уровня КТ в крови при узловой патологии ЩЖ ярко продемонстрировали, что рутинное измерение сывороточного КТ позволяет выявлять МРЩЖ с частотой 1 случай на 200–300 узлов ЩЖ, что превышает чувствительность ТАБ в диагностике МРЩЖ и позволяет улучшить выживаемость больных. Таким образом, измерение сывороточного КТ реко-

мендуется при первичной диагностике любых узлов ЩЖ [19–22].

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Предоперационное стадирование

При ПРЩЖ регионарные метастазы в лимфоузлы шеи встречаются примерно у 50% больных, вероятность наличия которых увеличивается с размером и экстратиреоидной инвазией карциномы ЩЖ. По этой причине хирургическому вмешательству должно предшествовать тщательное УЗИ шейных лимфоузлов. При подозрении метастатическая природа лимфоузлов может быть легко подтверждена ТАБ, а также измерением ТГ в смыве из пункционной иглы [23]. Другие методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), не показаны в качестве рутинных процедур, но могут потребоваться у отдельных пациентов с клиническими проявлениями локального распространения карциномы ЩЖ или при отдаленных метастазах. Ларинго-трахеоскопия и эзофагеальная эндоскопия показаны при наличии локально агрессивных карцином с признаками или симптомами экстратиреоидной инвазии. В случае применения радиоизотопных методов визуализации с использованием йодсодержащего контраста последующая сцинтиграфия с радиоактивным йодом или лечение должны быть отложены на 2–3 мес.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение РЩЖ должно выполняться опытными профессионалами, которые входят в состав команды специалистов, специализирующихся на соответствующих операциях, оперирующих ежегодно большое число пациентов, включая первичные случаи заболевания и повторные операции. В случае ПРЩЖ минимальным объемом хирургического вмешательства является тотальная (или около-тотальная) тиреоидэктомия с диссекцией центральной клетчатки шеи. Пациентам, которым планируется операция на ЩЖ, вначале необходимо проводить ТАБ с последующим цитологическим исследованием во избежание повторной операции в объеме тиреоидэктомии в случае неожиданного обнаружения карциномы ЩЖ при послеоперационном гистологическом исследовании. Ценность интраоперационного срочного гистологического исследования в диагностике фолликулярной карциномы или фолликулярного варианта папиллярного РЩЖ очень низка за исключением высокодифференцированной карциномы ЩЖ менее 1 см в диаметре, без признаков регио-

нарных или отдаленных метастазов у пациентов, не имеющих в анамнезе радиационное облучение, которые могут быть оперированы в объеме меньшем, чем тиреоидэктомия. Стандартной операцией во всех остальных случаях РЩЖ является тотальная или около-тотальная тиреоидэктомия. Подобный объем операции снижает риск местного рецидива заболевания и сопряжен с минимальным риском осложнений в руках опытного хирурга. Кроме того, это делает возможным выполнение (после хирургического вмешательства) абляции радиоактивным йодом и последующего адекватного мониторинга [16, 24–28]. Если больному было предпринято меньшее по объему хирургическое вмешательство, ему должна быть рекомендована повторная операция с целью полного удаления оставшейся ткани ЩЖ, особенно в случае опухоли больших размеров, ее многофокусности, экстратиреоидном распространении и/или наличии сосудистой инвазии, локальных или отдаленных метастазов, радиационного облучения в анамнезе или при неблагоприятном гистологическом варианте карциномы [29–31]. В случаях размера первичной опухоли от 10 до 20 мм в диаметре, диагностированной в результате послеоперационного гистологического исследования, показания к выполнению повторной операции методом тиреоидэктомии должны быть обсуждены непосредственно с больным, информировав его о преимуществах и рисках повторной операции, включая потенциальные осложнения последней. В зависимости от размера остатков тиреоидной ткани и в тех случаях, когда риск персистенции заболевания невысок, может быть использована абляция резидуальной ткани ЩЖ радиоактивным йодом [32].

В случае подозрений на метастатическое поражение лимфоузлов шеи, возникших до и/или во время операции, необходимо выполнить лимфодиссекцию соответствующей зоны лимфооттока [33]. Обоснование такого подхода к хирургической тактике базируется на доказанном повышении выживаемости среди больных высокого риска и снижении вероятности рецидива среди больных низкой группы риска [34–36].

Преимущества профилактической лимфодиссекции “единым блоком” (en block) центральной клетчатки, выполненной при отсутствии доказательств ее метастатического поражения на пред- или интраоперационном этапе, являются спорными. Нет оснований полагать, что это улучшает выживаемость или безрецидивное течение болезни, однако позволяет уточнить стадию заболевания, что, в свою очередь, помогает в выборе тактики дальнейшего лечения и последующего наблюдения.

Инвазия в трахею и пищевод у больных ДРЩЖ наблюдается редко. Однако, с учетом возможности

возникновения угрожающих жизни осложнений и ограниченных возможностей нехирургических методов лечения, в данных ситуациях при отсутствии признаков отдаленных метастазов необходимо выполнять хирургическую резекцию [37]. Показание к операции должно учитывать не только техническую возможность резекции опухоли, но и общее состояние пациента. В зависимости от распространенности инвазии, хирургическая стратегия может варьировать от “окончатой” резекции трахеи до комплексных ларинготрахеальных и эзофагеальных резекций.

У детей и подростков выбор объема хирургического вмешательства должен быть таким же, как и у взрослых. При этом необходимо строго соблюдать, чтобы эти пациенты оперировались опытными хирургами. В этом случае частота осложнений не отличается от таковой у взрослых.

Хирургические осложнения: паралич возвратного гортанного нерва

В зависимости от размера первичной опухоли, послеоперационный паралич возвратного гортанного нерва наблюдается редко (<2% случаев) при условии, что пациент оперирован опытным хирургом [38]. Преходящая дисфункция голоса встречается гораздо чаще и разрешается спонтанно у большинства больных в течение 1–6 мес. Более высокая частота осложнений наблюдается в том случае, если операция выполняется непрофильными хирургами. После операции, даже если голос не изменен, всех пациентов необходимо направлять на ларингоскопию.

Даже если возник односторонний паралич возвратного гортанного нерва, он чаще всего хорошо переносится больными, но иногда возможно развитие аспирационной пневмонии с угрозой жизни. Стойкий паралич возвратного гортанного нерва может снизить качество жизни из-за изменения голоса и повышения усилий для фонации. Разработана простая хирургическая техника для лечения опасных случаев паралича возвратного гортанного нерва путем разведения (латерелизации) парализованных голосовых связок. Эти методики имеют высокую эффективность при малом числе осложнений [39].

Хирургические осложнения: гипопаратиреоз

После тиреоидэктомии, как при трансплантации парашитовидных желез, так и без нее, гипокальциемия возникает в одной трети случаев и длится более 3 месяцев менее чем у 2% больных [38]. Необходимо обращать внимание на симптомы гипокальциемии, а уровень общего кальция, наряду с ионизированным кальцием, необходимо оценивать на следу-

ющий день после операции и далее ежедневно до его стабилизации. В послеоперационном периоде таким больным необходимо определение уровня ионизированного кальция. Измерение уровня паратгормона в сыворотке крови может помочь в пограничных случаях и предсказать возможность нормализации уровня кальция в крови. Если появляется гипокальциемия или проявляется ее симптоматика – необходимо начинать лечение препаратами кальция совместно с альфакальцидолом или другими производными витамина Д3. Для предотвращения гиперкальциемии необходим тщательный мониторинг уровня кальция в сыворотке крови.

Послеоперационное назначение радиоактивного йода

Тиреоидная абляция

Обоснование. Послеоперационная тиреоидная абляция состоит в назначении больному ¹³¹I, и целью ее является разрушение остатков тиреоидной ткани в ложе ЩЖ [16, 40–41]. Целесообразность ее использования определяющим следующим:

1) разрушение при терапии ¹³¹I микроскопических фокусов опухоли, оставшихся после операции, может снизить вероятность рецидива и уровень смертности [40–43];

2) абляция ¹³¹I резидуальной нормальной тиреоидной ткани облегчает раннюю диагностику рецидива, которая базируется на мониторинге уровня ТГ в сыворотке крови и периодическом выполнении скинтиграфии всего тела с ¹³¹I (¹³¹I -СВТ);

3) высокая активность ¹³¹I позволяет проводить высокочувствительную послеоперационную СВТ, через 2–5 дней после его назначения, а также выявлять прежде не диагностированные очаги опухоли.

Показания. На основании заключений хирурга и патологоанатома пациенты могут быть разбиты на три группы [44] (табл. 1).

Группа очень низкого риска. Пациенты с одним фокусом микрокарциномы (≤1 см), без признаков прорастания капсулы ЩЖ и при отсутствии метастазов в лимфатических узлах. **Консенсус:** преимуществ и показаний для назначения ¹³¹I после операции нет.

Группа высокого риска. Пациенты с персистенцией заболевания, имеющие высокий риск персистенции или рецидив опухолевого процесса. **Консенсус:** послеоперационное назначение ¹³¹I снижает вероятность рецидива и, вероятно, улучшает выживаемость, к тому же позволяет проводить раннюю диагностику рецидива. Показано назначение высоких активностей радиоактивного йода после отмены препаратов тиреоидных гормонов, так как использование рекомбинантного человеческого ТТГ

Таблица 1. Показания к послеоперационной тиреоидной абляции (стратификация риска)

Нет показаний (низкий риск рецидива или летальности от РЩЖ)	Абсолютные показания (с использованием высокой активности $\geq 3,7$ ГБк (100 мКи) после отмены тиреоидных гормонов)	Относительные показания (с использованием высокой или низкой активности (3,7 или 1,1 ГБк (100 или 30 мКи))
Полноценная операция. Благоприятный гистологический вариант Однофокусная опухоль ≤ 1 см, N0, M0. Отсутствие экстра tireoидной инвазии	Отдаленные метастазы или неполное удаление опухоли, или полное удаление опухоли, но высокий риск рецидива или смертности: опухоль прорастает капсулу ЩЖ (стадия T3 или T4) или метастазы в лимфоузлы шеи	Объем операции менее чем тиреоидэктомия, или отсутствие регионарной лимфодиссекции или возраст < 18 лет или размер опухоли > 1 см и T2, N0M0, или неблагоприятный гистологический вариант РЩЖ: папиллярный: высококлеточный (tall-cell), колоннообразный (columnar-cell); диффузно-склеротический вариант (diffuse sclerosing); фолликулярный: широкоинвазивный или низко дифференцированный

(рчТТГ) еще не прошло одобрения для применения в этих целях.

Группа низкого риска. Включает всех остальных пациентов. **Нет консенсуса:** преимущества спорные, и потому не определено, следует ли назначать ее всем пациентам или только избирательно. Многие клиницисты выполняют тиреоидную абляцию в случае неуверенности в полноценности тиреоидэктомии. Нет консенсуса и в сроках проведения операции, так как в этих случаях не продемонстрированы преимущества. Все еще остаются неясными и потому требуют дальнейшего изучения вопросы: должна ли назначаться низкая или высокая активность? может ли подготовка достигаться отменой тиреоидных гормонов или стимуляцией рчТТГ?

Подготовка и процедура. Пациент должен быть проконсультирован специалистом по ядерной медицине или эндокринологом (предпочтительно в специализированной клинике), с целью оценки и открытого обсуждения показаний, возможных побочных эффектов, самой процедуры и радиационной защиты во время пребывания в центре и после выписки. Необходимо получить письменное информированное согласие и заручиться помощью специализированного медицинского персонала.

Рекомендации

— Радиойодтерапия должна проводиться только в оборудованных соответствующим образом центрах.

— Эффективная тиреоидная абляция требует адекватной стимуляции ТТГ. Существуют два метода подготовки: отмена тиреоидных гормонов с развитием гипотиреоза и назначение рчТТГ (Тироген®) на фоне продолжения пациентом терапии L-T4, не снижая, таким образом, качество жизни больного [45].

— Схема отмены тиреоидных гормонов: отмена лечения L-T4 за 4–5 нед. В качестве альтернативной схемы для предотвращения симптомов гипотиреоза пациент может перейти с L-T4 на трийодтиронин сроком на 3 нед, затем отменить последний за 2 нед до процедуры. Уровень ТТГ в сыворотке крови должен измеряться до назначения ^{131}I и быть выше эмпирически установленного (> 30 мЕд/л) [46].

— Тиреоидная абляция может быть успешно произведена после подготовки рчТТГ с использованием активности ^{131}I , определенной методом индивидуальной дозиметрии [47], а также стандартной активности 3700 МБк (100 мКи), как было показано в недавно опубликованном исследовании [48]. Последняя методика была одобрена в Европе (Европейским медицинским агентством) в 2005 г. с целью подготовки к назначению 3700 МБк ^{131}I у пациентов низкой группы риска. При использовании рчТТГ больной должен получать по одной внутримышечной инъекции 0,9 мг рчТТГ в течение 2 дней, введение радиоактивного йода необходимо произвести через 24 ч после 2-й инъекции.

— Ценность выполнения диагностического сканирования до выполнения тиреоидной абляции оспаривалось ее редким использованием в рутинной клинической практике, возможном возникновении эффекта “оглушения” (stunning effect) при последующем назначении терапевтической активности ^{131}I , а также на доводах о том, что выполнение СВТ спустя 3–5 дней после введения радиоактивного йода отличается гораздо большей чувствительностью в сравнении с СВТ после диагностической активности [49–51]. Таким образом, эту процедуру можно не проводить без риска потери информации. В подобных случаях небольшая активность ^{123}I (3,7 МБк или 0,1 мКи) должна использоваться во избежание эф-

фекта “оглушения”. Значительные остатки тиреоидной ткани могут потребовать дополнительного хирургического вмешательства или применения кортикостероидов для уменьшения лучевого тиреоидита.

— Сывороточный ТТГ должен измеряться в крови непосредственно до назначения ^{131}I в случае отмены тиреоидных гормонов или на 3-й день после 2-й инъекции в случае подготовки к рЧТТГ. Низкий уровень ТТГ в данной ситуации свидетельствует о благоприятном прогнозе.

— Беременность должна быть исключена перед назначением терапии ^{131}I .

— Необходимо предписать диету с низким содержанием йода на период 3 нед до назначения ^{131}I . Избыток поступления йода должен быть исключен. В случае сомнений или, еще лучше, в качестве рутинной процедуры необходимо измерение экскреции йода с мочой [53]. В случае йодурии выше допустимого значения назначение радиоактивного йода необходимо отложить на 2–3 мес.

— Назначаемая активность ^{131}I варьирует в различных центрах от 1,1 ГБк (30 мКи) (низкая активность) и 3,7 ГБк или 100 мКи даже более (высокая активность).

— СВТ после тиреоидной абляции выполняется спустя 3–5 дней после введения ^{131}I . Она имеет высокую информативность, если захват изотопа остатками тиреоидной ткани составляет менее 2% назначенной активности [53, 54].

— Накопление изотопа во всем теле или оценка накопленной дозы облучения должны измеряться до выписки пациента с целью обеспечения их соответствия действующим критериям норм радиационной защиты.

— Если пациент был подготовлен по схеме отмены тиреоидных гормонов, то отмена L-T4 продолжается до 2–3-го дня после введения ^{131}I .

Морфологическое и клиническое стадирование после первичного лечения

Условно стадирование ДРЩЖ базируется на патолого-анатомическом исследовании с дополнительной информацией по результатам СВТ после тиреоидной абляции ^{131}I , если таковая проводится в течение 3 мес после тиреоидэктомии. Послеоперационное стадирование позволяет стратифицировать риск для каждого пациента индивидуально, которое в итоге будет определять тип и частоту контрольных обследований в дальнейшем [16, 55–60]. В большинстве систем стадирования, но не во всех [58, 61], возраст рассматривается как независимый фактор риска.

Несколько систем по оценке прогноза были разработаны авторитетными центрами. Наиболее популярна система стадий TNM, разработанная Амери-

канским объединенным противораковым комитетом (AJCC) и Международным противораковым союзом (UICC), которая основана на учете распространенности опухоли и возрасте. Использование именно этой системы поддержано нашей панелью (табл. 2) [62]. Необходимо отметить, что, если у больного не выполнялась регионарная лимфодиссекция, стадия N должна быть классифицирована как Nx и не может быть точно установлена. В соответствии с этой системой наша панель соответствует разбивке пациентов на три категории риска на момент первичного лечения:

— очень низкий риск: однофокусная опухоль T1 (≤ 1 см) N0M0 и отсутствие прорастания капсулы ЩЖ;

— низкий риск: опухоль T1 (>1 см) N0M0, или T2 N0M0, или многофокусная опухоль T1 N0M0;

— высокий риск: любая T3 или T4 или при любой T, N1 и/или M1.

Супрессивная терапия

Обоснование и рекомендации

— ТТГ-супрессирующая терапия после операции преследует две цели:

1) коррекция гипотиреоза путем назначения дозировки для достижения нормальных уровней тиреоидных гормонов в крови;

2) подавление ТТГ-зависимого роста резидуальных раковых клеток путем подавления секреции ТТГ до уровня $\leq 0,1$ мЕд/л [63–64]. У пациентов с полной ремиссией в любое время в течение наблюдения нет необходимости далее супрессировать эндогенную секрецию ТТГ. Поэтому режим лечения может быть изменен с супрессивного на заместительный [65].

— L-T4 является препаратом выбора. Использование трийодтиронина неприемлемо для длительного лечения больных РЩЖ и ограничено коротким периодом в схеме подготовки больных для СВТ.

— Изначально доза L-T4 должна быть достаточной для снижения уровня ТТГ в сыворотке крови до значения $\leq 0,1$ мЕд/л. Нет данных о том, что большее подавление уровня ТТГ (0,05 или ниже) приводит к улучшению прогноза. Уровень ТТГ контролируется как минимум спустя 3 мес после начального лечения. Доза L-T4 в дальнейшем корректируется путем уменьшения или увеличения ее на 25 мкг/сут с повторным контролем сывороточного ТТГ через 3 месяца. При достижении оптимальной дозировки L-T4 необходимость контроля уровня fT4 и fT3 в сыворотке крови отпадает (делать не обязательно), а уровень ТТГ контролируется каждые 6–12 мес.

Таблица 2. Классификация стадий TNM для рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия: сравнение 5-й и 6-й редакции [62].

5 редакция TNM (UICC, 1997) 1	6 редакция TNM (UICC, 2002) 2
TNM	Краткое описание изменений · Стадия первичной опухоли (Т) была пересмотрена, и категории переопределены · Т4 сейчас подразделяется на Т4а и Т4б · Стадия регионарных метастазов (N) была пересмотрена · Все недифференцированные карциномы учитываются, как Т4. Категория Т4 для них подразделена на Т4а (внутрижелезистая недифференцированная карцинома – хирургически резектабельная) и Т4б (экстратиреоидная недифференцированная карцинома – хирургически нерезектабельная) Для папиллярных и фолликулярных карцином пересмотрена группировка по стадиям больных старше 45 лет. Стадия III включает опухоли с минимальной экстратиреоидной инвазией. Стадия IVA включает опухоли любого размера, прорастающие капсулу ЩЖ с инвазией в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод ИЛИ возвратный гортанный нерв. Стадия IVB включает опухоли, прорастающие предпозвоночную фасцию, сонную артерию или за грудиные сосуды. Стадия IVС включает распространенные опухоли при наличии отдаленных метастазов
T0 – первичная опухоль ЩЖ не обнаружена	T0 – первичная опухоль ЩЖ не обнаружена
T1 – опухоль 1 см или менее в наибольшем измерении в пределах ЩЖ	T1 – опухоль 2 см или менее в наибольшем измерении в пределах ЩЖ <i>(Дополнение к 6-й редакции: T1a – опухоль 1 см или менее, T1b – опухоль более 1 см, но не более 2 см)</i>
T2 – опухоль более 1 см, но менее 4 см в наибольшем измерении в пределах ЩЖ	T2 – опухоль более 2 см, но менее 4 см в наибольшем измерении в пределах ЩЖ
T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении в пределах ЩЖ	T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении в пределах ЩЖ или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы ЩЖ (например, прорастание в короткие мышцы или прилежащую жировую клетчатку)
T4 – опухоль любого размера прорастающая капсулу ЩЖ	T4 – исключена
T4a – исключена	T4a – опухоль любого размера, прорастающая капсулу ЩЖ с инвазией в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод ИЛИ возвратный гортанный нерв
T4b – исключена	T4b – опухоль, прорастающая предпозвоночную фасцию, сонную артерию или за грудиные сосуды. Все недифференцированные карциномы ЩЖ классифицируются как стадия Т4 Т4а – интратиреоидная недифференцированная карцинома - хирургически резектабельная Т4б – экстратиреоидная недифференцированная карцинома - хирургически нерезектабельная
Метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи и верхнего средостения	Метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи центральной клетчатки, боковой клетчатки и лимфоузлы верхнего средостения
NX – наличие регионарных метастазов невозможно оценить	NX – наличие регионарных метастазов невозможно оценить
N0 – отсутствие регионарных метастазов	N0 – отсутствие регионарных метастазов
N1 – наличие регионарных метастазов	N1 – наличие регионарных метастазов

1				2			
N1a – метастазы в шейные лимфоузлы на стороне первичной опухоли N1a – метастазы в шейные лимфоузлы с обеих сторон, по средней линии, или с противоположной стороны, или с за груди́нные лимфоузлы Отдаленные метастазы МХ – наличие отдаленных метастазов невозможно оценить М0 – отсутствие отдаленных метастазов М1 – наличие отдаленных метастазов Стадирование Раздельное группирование по стадиям рекомендованы для папиллярного, фолликулярного, медулярного, или недифференцированного (анапластического) рака				N1a – метастазы в VI зону лимфооттока (претрахеальные, паратрахеальные и преларингеальные/Дельфиана лимфатические узлы) N1a – метастазы в боковые шейные лимфоузлы с одной или обеих сторон, с противоположной стороны или в за груди́нные лимфоузлы Отдаленные метастазы МХ – наличие отдаленных метастазов невозможно оценить М0 – отсутствие отдаленных метастазов М1 – наличие отдаленных метастазов Стадирование Раздельное группирование по стадиям рекомендованы для папиллярного или фолликулярного, медулярного, и недифференцированного (анапластического) рака			
Папиллярный и фолликулярный рак Возраст до 45 лет				Папиллярный и фолликулярный рак Возраст до 45 лет			
Стадия I	Любая стадия T	Любая стадия N	M0	Стадия I	Любая стадия T	Любая стадия N	M0
Стадия II	Любая стадия T	Любая стадия N	M1	Стадия II	Любая стадия T	Любая стадия N	M1
Папиллярный и фолликулярный рак Возраст 45 лет и старше				Папиллярный и фолликулярный рак Возраст 45 лет и старше			
Стадия I	T1	N0	M0	Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0	Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0	Стадия III	T3	N0	M0
Стадия IV	T4	N0	M0		T1	N1a	M0
	Любая стадия T	N1	M0		T2	N1a	M0
	Любая стадия T	Любая стадия N	M1		T3	N1a	M0
				Стадия IVA	T4a	N0	M0
					T4a	N1a	M0
					T1	N1b	M0
					T2	N1b	M0
					T3	N1b	M0
					T4a	N1b	M0
				Стадия IVB	T4b	Любая стадия N	M0
				Стадия IVC	Любая стадия T	Любая стадия N	M1

– Супрессивную терапию (уровень ТТГ в сыворотке крови $\leq 0,1$ мЕд/л) необходимо обязательно проводить у больных с признаками персистенции заболевания (включая случаи определяемого в крови уровня ТГ при отсутствии иных проявлений опухоли). У больных группы высокого риска, у которых достигнута несомненная ремиссия на фоне лечения, супрессивная терапия рекомендуется в течение 3–5 лет. У больных группы низкого риска после адекватно проведенного лечения риск развития рецидива очень мал (<1%). Поэтому доза L-T4 может быть сразу же снижена при условии удержания уровня ТТГ в сыворотке крови в пределах нижнего диапазона нормальных значений (между 0,5 и 1,0 мЕд/л) [66].

– Лучше всего лечение L-T4 осуществляется эндокринологами или другими специалистами меж-

дисциплинарной команды. Доза L-T4 принимается один раз в день, утром натощак за 20–30 мин до завтрака.

– Побочные эффекты в виде субклинического тиреотоксикоза чаще всего проявляются кардиальными симптомами и остеопенией [67]. Ретроспективные исследования показали, что эти эффекты минимальны, если подобрана подходящая доза L-T4 и она тщательно отслеживается во избежание превышения уровней fT4 и fT3 в крови. Однако у пожилых пациентов или у пациентов с уже известной кардиальной патологией даже при наличии признаков персистенции заболевания необходимо избегать супрессии ТТГ. Во время субклинического тиреотоксикоза следует иметь в виду, что у большинства таких пациентов нарушается протромбиновый профиль [68].

— В случае наступления беременности доза L-T4 может потребовать корректировки, основанием для которой является уровень ТТГ. В случае документально подтвержденной стабильной ремиссии оптимальный уровень ТТГ должен находиться в пределах нижнего диапазона нормальных значений. Однако в случае проявлений персистенции болезни или при высоком риске рецидива уровень супрессии ТТГ должен быть ниже 0,1 мЕд/л.

Динамическое наблюдение после первичного лечения

Физикальное обследование и УЗИ шеи. Клиническое физикальное обследование имеет очень низкую специфичность для определения персистенции или рецидива заболевания. Информативность УЗИ шеи зависит от опыта специалиста, поэтому повышение профессионального уровня может улучшать его индивидуальные возможности. УЗИ обладает гораздо большей чувствительностью, чем пальпация шеи, и используется рутинно для оценки зон регионарных лимфатических узлов и состояния ложа ЩЖ. При УЗИ могут быть выявлены лимфоузлы малых размеров — 2–3 мм в диаметре. Доброкачественная гиперплазия шейных лимфатических узлов встречается редко. В случае наличия лимфатического узла более 5 мм в диаметре, увеличение которого сохраняется несколько месяцев, специфичность УЗИ можно повысить путем изучения эхохарактеристик этого лимфатического узла, выполняя ТАБ под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием и определением содержания ТГ в смыве из пункционной иглы. Любые подозрительные лимфоузлы менее 5 мм в диаметре должны оцениваться и периодически контролироваться при УЗИ, а пациента необходимо успокоить.

Определение тиреоглобулина в сыворотке крови.

ТГ является специфическим и чрезвычайно выжным опухолевым маркером для динамического наблюдения больных папиллярным и фолликулярным РЩЖ. Его определение должно осуществляться с помощью чувствительного иммунорадиометрического анализа (функциональная чувствительность <1,0 нг/мл), стандартизованного по Европейскому референс-стандарту (CRM 457) [69, 70]. При использовании подобных методов присутствие в крови антител к ТГ может вызывать интерференцию, приводя к ложноотрицательным результатам в измерении ТГ. Антитела к ТГ могут снижаться и исчезать у больных с полной ремиссией заболевания. При этом период времени между исчезновением антигена и антитела может занимать 2–3 мес [71]. Поэтому повышение или появление циркулирующих антител к ТГ может рассматриваться как “индикатор” заболева-

ния. 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.

У пациентов очень низкого риска, не подлежащих тиреоидной абляции радиоактивным йодом, риск персистенции/рецидива заболевания по определению очень низок, поэтому стимуляция ТТГ путем отмены гормонов или введением рчТТГ обычно не рекомендуется. Контрольные исследования базируются на определении ТГ в сыворотке крови на фоне приема L-T4 и выполнении УЗИ шеи.

После тотальной тиреоидной абляции с помощью операции и радиоактивного йода уровень ТГ должен стать неопределимым, а любой определяемый его уровень должен настораживать клинициста [72, 73]. Абляция радиоактивным йодом повышает специфичность определения ТГ, а стимуляция ТТГ улучшает чувствительность без снижения специфичности. Редкие ложноотрицательные результаты определения ТГ на фоне стимуляции ТТГ чаще всего относятся к метастазам в лимфатические узлы небольших размеров, которые хорошо видны при УЗИ [74, 75].

Стимулированный уровень ТГ обычно ниже на фоне стимуляции рчТТГ, чем после отмены препаратов тиреоидных гормонов [76]. Необходимо использовать чувствительный метод оценки уровня ТГ, и любой определяемый его уровень должен привлекать внимание, поскольку сам по себе уровень ТГ не позволяет охарактеризовать его происхождение: из остатков нормальной тиреоидной ткани, вследствие локального рецидива или отдаленного метастазирования.

Сывороточный ТГ может оставаться определяемым в течение нескольких месяцев после операции или лечения радиоактивным йодом. Поэтому нет смысла определять ТГ в сыворотке крови по меньшей мере в течение 3 мес после первичного лечения. Сверхчувствительный анализ ТГ имеет как более высокую чувствительность, так и более высокую стоимость, но при этом более низкую специфичность, поэтому в настоящее время этот метод не рекомендуется для рутинного использования.

Чтобы обеспечить преемственность результатов во время мониторинга, клиницисты должны использовать один и тот же метод определения ТГ в сыворотке крови на протяжении всего периода наблюдения. В лаборатории должен проводиться как внутренний, так и внешний контроль качества определения сывороточного ТГ. Замену метода определения уровня ТГ в лаборатории следует обсуждать с клиницистом; не следует делать этого без предупреждения.

Уровень ТГ повышен, результаты сканирования отрицательные

У пациентов с повышенным уровнем ТГ на фоне эндогенной или экзогенной стимуляции ТТГ или при росте уровня ТГ в крови по данным последующих измерений при аналогичных условиях (на фоне терапии L-T4 или стимуляции ТТГ), а также при отсутствии иных проявлений заболевания, показано назначение высокой активности радиоактивного йода и проведение СВТ через 3–5 дней, которая может обнаружить ранее не диагностированные неопластические очаги. Идентификация источника продукции ТГ может определять выбор целенаправленной лечебной тактики (операция в случае поражения регионарных лимфоузлов или удаление одиночного резектабельного отдаленного метастаза) [77–79]. ТГ в сыворотке крови может оставаться определяемым в течение нескольких месяцев после первичного лечения. При этом высокая активность ^{131}I должна назначаться только тем пациентам, у которых уровень ТГ превышает допустимый порог или имеется тенденция к его превышению.

У больных с отрицательной картиной послеоперационной СВТ нет необходимости повторять введение высокой активности ^{131}I . Есть смысл применить другие лучевые диагностические методы визуализации, включая компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с ^{18}F фтордезоксиглюкозой ($^{18}\text{ФДГ}$).

Ведение больных с повышенным уровнем антител к ТГ в крови

Как было сказано выше, у больных с высоким уровнем антител к ТГ неопределяемый уровень ТГ в крови не может быть интерпретирован как свидетельство ремиссии. Эти пациенты должны периодически обследоваться с помощью диагностического введения ^{131}I и последующей СВТ, а также им должно проводиться УЗИ шеи. Когда бы ни возникло подозрение на отдаленные метастазы, эти больные должны быть обследованы с помощью КТ, МРТ и ПЭТ с $^{18}\text{ФДГ}$. Исчезновение антител к ТГ во время динамического наблюдения само по себе может расцениваться как свидетельство ремиссии.

Роль диагностической сцинтиграфии всего тела (СВТ) с ^{131}I

Для этой цели стимуляция ТТГ достигается путем длительной отмены тиреоидных гормонов или с помощью инъекций рчТТГ. Назначается ^{131}I активностью от 74 до 185 МБк (2–5 мКи) с последующей СВТ через 2–3 дня. Предпочтительнее использование двухдетекторной гамма-камеры, оснащенной

коллиматорами для высоких энергий и толстым кристаллом. Сканирование должно выполняться на низкой скорости 6–8 см/мин как минимум в течение 30 мин или при счете 140 000) с прицельным изображением любой подозрительной зоны накопления изотопа. У пациентов с небольшими остатками тиреоидной ткани послеоперационная СВТ с высокой активностью ^{131}I обладает более высокой чувствительностью, чем диагностическое сканирование после введения низкой активности в процессе динамического наблюдения. Абляция (нет видимого накопления, или если таковой имеется, то менее 0,1% при неопределяемом уровне сывороточного ТГ) достигается практически у всех пациентов. Диагностическая СВТ выявляет очаги вне ложа ЩЖ только у пациентов с определяемым уровнем ТГ в сыворотке крови после стимуляции ТТГ. Таким образом, если нет проявлений персистенции опухолевого процесса, то контрольная диагностическая СВТ обычно не показана. В настоящее время лучшим доказательством успешной абляции является неопределяемый уровень ТГ в крови после стимуляции ТТГ при нормальной ультразвуковой картине [66].

Стимуляция ТТГ

Стимуляция ТТГ увеличивает продукцию ТГ тиреоидными клетками и повышает, таким образом, чувствительность определения ТГ для обнаружения рецидива заболевания. Накопление ^{131}I снижается или отсутствует на фоне супрессии ТТГ, поэтому стимуляцию ТТГ с целью диагностики или лечения необходимо производить до назначения ^{131}I . Стимуляция ТТГ может достигаться двумя альтернативными способами.

1. Отмена препаратов тиреоидных гормонов. Лечение L-T4 отменяется на период 4–5 нед. Для уменьшения симптомов гипотиреоза пациент может быть переведен с L-T4 на трийодтиронин на 3 нед и затем отменить последний на 2 нед. ТТГ в сыворотке крови необходимо измерить до назначения ^{131}I , содержание которого должно превышать эмпирически установленный уровень (>30 мЕд/л). Редкие случаи, когда у больных не удается добиться достаточной секреции эндогенного ТТГ, связаны с гипоталамической или гипофизарной дисфункцией, длительным приемом кортикостероидов, а также необычно медленным ростом ТТГ, особенно у пожилых людей [80].

2. Инъекции рекомбинантного человеческого ТТГ. рчТТГ (0,9 мг) вводится внутримышечно в течение двух дней подряд и на следующий день после 2-й инъекции назначается ^{131}I (3-й день). Сывороточный ТГ определяется на 3-й день после 2-й инъекции рчТТГ (5-й день) [81]. рчТТГ обеспечивает стимуля-

цию ТТГ, аналогичную по эффективности таковой при отмене препаратов тиреоидных гормонов, с целью диагностики за исключением нескольких отдельных случаев с метастазами РЩЖ, которые не были стимулированы рчТТГ, но обнаруженные после повышения эндогенного ТТГ [82]. Неблагоприятные эффекты очень редки, незначительны, проходящи и проявляются тошнотой, утомляемостью и головной болью. До сих пор не сообщалось о серьезной токсичности, как и не отмечено появления антител к ТТГ после инъекций рчТТГ. Преимуществом использования рчТТГ является то, что удается избежать симптомов гипотиреоза, сохранить высокое качество жизни, уменьшить риск обострения заболеваний вследствие отмены тиреоидных гормонов, а также избежать длительного отсутствия на работе. Стоимость препарата хорошо балансирует с этими преимуществами [45].

3. Пациентам, у которых не удается достичь подъема уровня эндогенного ТТГ, или тем, кому длительная отмена гормонов противопоказана в связи с плохой переносимостью, стимуляция должна осуществляться с помощью рчТТГ по схеме, как для подготовки к лечению. У больных с компрессией спинного мозга или с метастазами в головной мозг короткий курс высоких доз кортикостероидов позволяет избежать усугубления неврологических симптомов.

Другие процедуры

Дополнительные диагностические методы включают КТ шеи и легких, МРТ костей и головного мозга. Сканирование костей имеет низкую чувствительность. ¹⁸ФДГ-ПЭТ редко показана для таких пациентов. Это исследование применяется для определения неопластических очагов в задней части шеи или средостении у пациентов с увеличенным уровнем ТГ в сыворотке крови, у которых не наблюдается патологическое накопление радиоактивного йода. Оно может также проводиться перед любым агрессивным видом лечения, чтобы убедиться в отсутствии других неопластических очагов. Чувствительность метода может быть повышена путем стимуляции ТТГ. Наконец, высокое накопление ¹⁸ФДГ в опухолях больших размеров может иметь неблагоприятное прогностическое значение [83–87]. Когда есть возможность проведения ¹⁸ФДГ-ПЭТ, то это снижает или исключает показания к скинтиграфии с другими специфическими радиоактивными изотопами.

Протокол наблюдения после начального лечения

Если СВТ, выполняемая через несколько дней после введения радиоактивного йода, выявила не-

большие тиреоидные остатки и отсутствие накопления вне ложа ЩЖ — пациенты приглашаются на контрольное обследование через 3 мес (на фоне лечения L-T4) с целью определения уровня ТТГ и ТГ в сыворотке крови (рис. 2). К 6–12 мес проводится физикальное обследование, УЗИ шеи и оценка уровня ТГ в сыворотке крови — на 3-й день после 2-й инъекции рчТТГ. Отмена препаратов тиреоидных гормонов должна применяться только в случае, если рчТТГ отсутствует или нет средств на его приобретение. Пациенты низкого риска при нормальной картине УЗИ и неопределяемом уровне сывороточного ТГ на фоне стимуляции рчТТГ расцениваются как излеченные, так как рецидивы впоследствии встречаются у них исключительно редко (<1% в течение 10 лет). Диагностическая СВТ назначается рядом исследователей у пациентов высокого риска, когда постабляционная СВТ была слабо информативна в связи с высоким накоплением остаточной тиреоидной ткани или когда она продемонстрировала подозрительное накопление.

Неясная картина при УЗИ шеи предполагает дальнейшее обследование, или контрольные УЗИ шеи через несколько месяцев в случае, если подозрительный очаг по размеру меньше 5 мм, или цитологическое исследование после ТАБ под контролем УЗИ, если очаг больше 5 мм (или при обнаружении при УЗИ подозрительных узлов) [66, 88–90].

У пациентов с уровнем сывороточного ТГ 1–2 нг/мл на фоне стимуляции рчТТГ необходимо предусмотреть повторное определение уровня ТГ с использованием рчТТГ через 12 мес. Если ТГ в крови не определяется, то пациент считается излеченным. Если уровень ТГ в сыворотке крови повысился по сравнению с его предыдущим значением — необходимо исключить рецидив заболевания с помощью КТ шеи и грудной клетки, а также назначить высокую терапевтическую активность ¹³¹I.

Пациенты очень низкого риска, которым обычно выполняется гемитиреоидэктомия, периодически обследуются с помощью УЗИ шеи и определения ТГ в крови на фоне супрессивного лечения L-T4.

Длительность наблюдения

У пациентов низкого риска без признаков заболевания после контрольного обследования через 9–12 мес дозу L-T4 можно снизить с целью достижения содержания ТТГ в крови на уровне нижней границы диапазона нормальных значений [65]. У больных, изначально входящих в группу высокого риска, наиболее безопасным является поддержание очень низких показателей ТТГ в течение 3–5 лет. Даже у этих больных риск рецидива при отсутствии признаков заболевания низок, и они могут

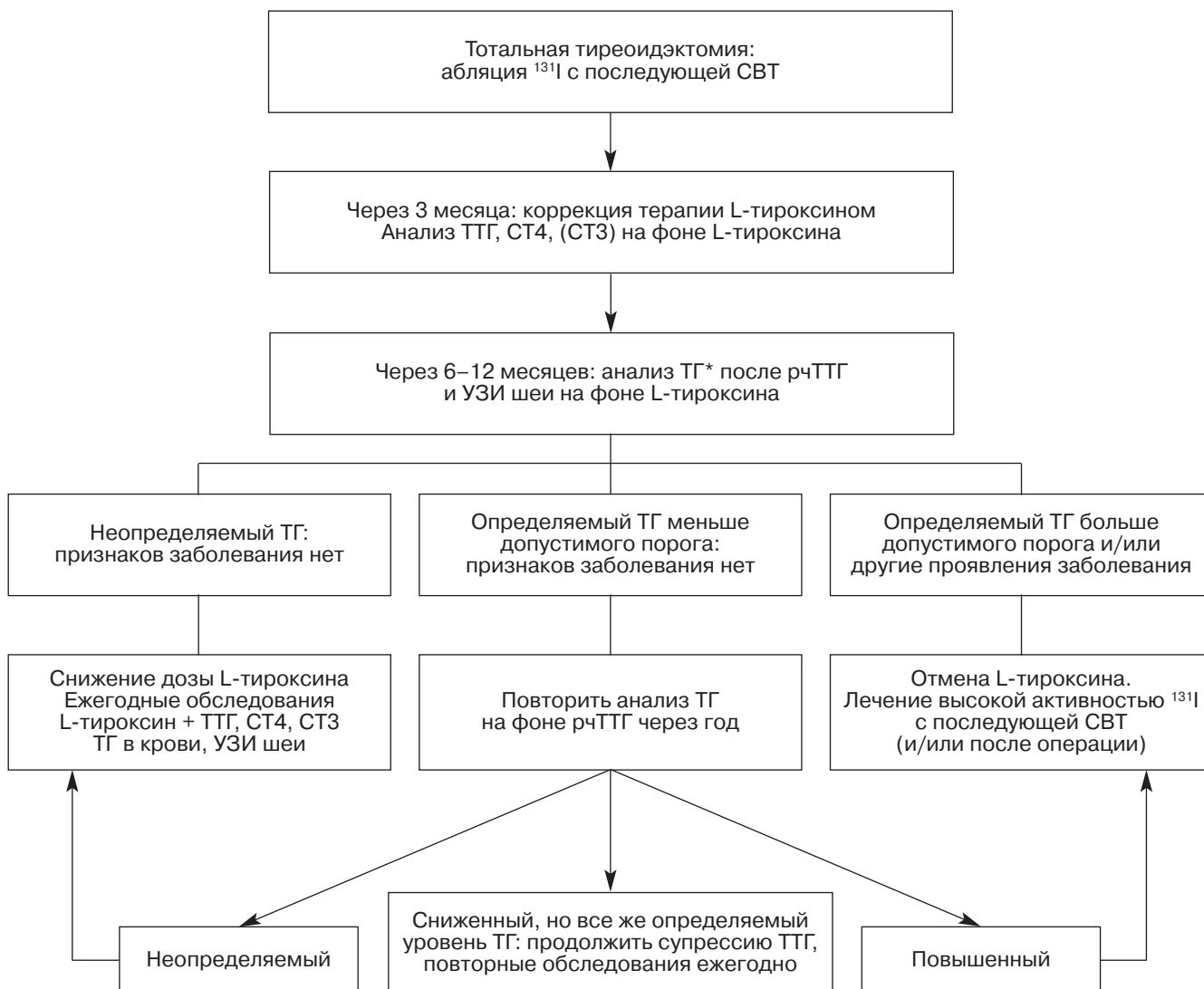


Рис. 2. Алгоритм динамического наблюдения после первичного лечения (операция или абляция радиоiodом).
* Если базальный ТГ определяется, то нет необходимости в стимуляции рчТТГ, а пациенту необходимы диагностика и/или лечение.

быть повторно классифицированы в группу низкого риска.

Наблюдение предусматривает определение уровней ТТГ и ТГ в сыворотке крови на фоне лечения L-T4 наряду с физикальным обследованием ежегодно до тех пор, пока будут отсутствовать признаки заболевания. УЗИ шеи выполняется или рутинно, или только у пациентов с подозрительными клиническими проявлениями.

Является ли целесообразным контроль сывороточного ТГ на фоне стимуляции рчТТГ в течение 3–5 лет, требует дальнейшего изучения. Наблюдение за пациентами должно осуществляться в течение всей жизни. Оно может проводиться или в спе-

циализированном центре, или специалистом в зависимости от локальной структуры медицинской помощи.

Ведение пациентов с рецидивом или прогрессирующим заболеванием

Ремиссии удается добиться примерно у двух третей пациентов с рецидивом опухоли в области шеи и у третьей части больных с отдаленными метастазами. Ремиссия чаще всего наступает у больных с ограниченной распространенностью опухоли [91–94].

Местный и регионарный рецидивы. Лечение базируется на комбинации хирургического вмешательства и терапии ¹³¹I у больных, у которых наблюдается

накопление изотопа. Операции, выполняемые с использованием интраоперационного датчика радиоактивности, могут улучшать результаты лечения. Когда полное хирургическое удаление невозможно, то можно провести дистанционную лучевую терапию — в случае незначительного накопления радиоактивного йода в очагах опухоли.

Отдаленные метастазы. *Метастазы в легкие.* В случае накопления метастазами радиоактивного йода лечение представляет собой назначение ^{131}I после отмены на длительное время гормональной терапии. Активность в диапазоне между 3,7 и 7,4 ГБк (или выше) назначается каждые 4–8 мес в течение 2 лет и в дальнейшем через более длительные интервалы [91–94].

СВТ, выполняемая через 2–5 дней после назначения ^{131}I , обеспечивает оценку ответа на лечение, которая совместно с мониторингом сывороточного ТГ предопределяет дальнейшую тактику ведения пациента. Проведение СВТ после диагностической активности ^{131}I перед радиоiodотерапией не требуется, поскольку она не может изменить показания к терапии, но может вызвать эффект “оглушения” (снижение диагностической активностью накопления радиоiodа при последующем назначении терапевтической активности).

Не существует максимального предела накопленной активности ^{131}I , назначаемой больному с персистенцией заболевания. Однако наибольшее число ремиссий достигается при суммарной активности ниже 22 ГБк (600 мКи), назначение ^{131}I свыше этой кумулятивной активности должно проводиться по индивидуальным показаниям.

Литий может быть полезен в качестве адьюванта при проведении радиоiodотерапии метастазов ДРЩЖ, повышая как накопление, так и удержание радиоактивного йода в патологических очагах [95, 96].

Метастазы в кости. Метастазы в кости должны лечиться комбинацией хирургического метода, терапии ^{131}I (при условии накопления изотопа в метастазах) и дистанционной лучевой терапии как в целях излечения, так и уменьшения боли [97–100]. Могут оказаться эффективными и другие локальные методы, такие как эмболизация и цементирующие инъекции.

Метастазы в головной мозг. Метастазы в головной мозг относительно редки. В том случае, когда это возможно, они должны подвергаться резекции. Если они нерезектабельны и не способны накапливать йод, то в качестве паллиатива может проводиться дистанционная лучевая терапия. Обычно метастазы в головной мозг свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе [101].

Нежелательные эффекты радиоактивного йода

Возможные ранние эффекты. Радиационные тиреоидиты с явлениями припухлости и дискомфорта наиболее часто встречаются у пациентов с большими остатками тиреоидной ткани, и их проявление может быть минимизировано назначением кортикостероидов в течение нескольких дней. Нарушения ощущений вкуса и запаха происходят довольно часто, но они временные. Тошнота и рвота могут быть устранены назначением антиэметиков. Развитие сиалоаденита можно предупредить обильной гидратацией и соком лимона, принимаемым через 24 ч после получения ^{131}I [102, 103]. Единичная абляция активность редко приводит к ксеростомии. Сухость глаз также встречается редко. Облучение мочевого пузыря (или гонад) может быть снижено путем назначения гипергидратации, а облучение прямой кишки — с помощью назначения слабительного [104].

Гипозооспермия отмечалась у больных после лечения ^{131}I , но она носила преходящий характер [105]. Если запланированы многократные введения ^{131}I , мужчине можно посоветовать сдать сперму в банк. Гидратация помогает избежать дозы облучения яичек. Для мужчин зачатие не должно происходить как минимум в течение 4 мес после лечения ^{131}I , так как за это время обновляется генерация клеток спермы. У женщин, если зачатие откладывается на 6 мес и более после терапии ^{131}I , нет никакого повышенного риска аномального исхода беременности, хотя риск невынашивания при наступлении беременности между 6 и 12 мес после лечения несколько повышен [106]. Кормление грудью должно быть прервано до начала лечения ^{131}I . Сообщалось о более раннем наступлении менопаузы у женщин после повторных курсов терапии радиоактивным йодом [107].

Возможные поздние эффекты. Увеличение риска лейкемии и вторичных раков было обнаружено у больных с высокой кумулятивной активностью радиоактивного йода (>22 ГБк; 600 мКи). По этой причине ^{131}I необходимо назначать только в случаях, если ожидается значительный положительный эффект, при этом ^{131}I рекомендуется назначать в минимальной активности [108, 109]. Лучевой фиброз может развиваться у больных с диффузными метастазами в легкие, которые многократно получали радиоактивный йод на протяжении короткого промежутка времени.

Роль дистанционной лучевой терапии

Дистанционная лучевая терапия используется нечасто. Она должна тщательно планироваться, предпочтительно с использованием трехмерных тех-

нологий с соответствующей предосторожностью для предотвращения лучевой миелопатии. При микроскопических очагах опухоли необходимо создать суммарную очаговую дозу 50–60 Гр на область шеи и верхнего средостения, подводимую за 25–30 сеансов по 5 раз в неделю. Бустирование на 5–10 Гр должно быть проведено на каждый большой резидуальный фокус опухоли. Она показана как начальное лечение рецидива нерезектабельной опухоли или местной инвазии, предполагающей наличие макро- и микроочагов опухоли, которые не способны накапливать ¹³¹I. Дистанционная лучевая терапия может быть также показана при метастазах в кости и головной мозг [110, 111].

Роль цитотоксической химиотерапии и экспериментальных методов лечения

Цитотоксическая химиотерапия не применяется в рутинном ведении больных папиллярным или фолликулярным РЩЖ. Ее использование ограничено прогрессирующим заболеванием, где невозможно выполнить хирургическое вмешательство, радиотерапию или применить другие лечебные методы. Ответ на химиотерапию слабый, эффект в лучшем случае достигается в 10–20% случаев при использовании доксорубицина или комбинации доксорубицина с цисплатином. В любом случае не удается достичь хороших результатов. К тому же они не отражаются на выживаемости больных [112–114]. Следует отметить, что ответ на химиотерапию низкодифференцированного РЩЖ на фоне высокого ТТГ (эндогенного или экзогенного) оказалась лучшим, что требует дальнейшего изучения [115]. Молекулярно-ориентированные виды терапии и антиангиогенные препараты находятся на этапе проспективных контролируемых испытаний и могут быть перспективными в лечении данной категории больных.

Благодарности

Данный консенсус одобрен Европейской тиреоидной ассоциацией (ETA) и Группой исследования рака. Европейская коллегия экспертов по раку щитовидной железы (в алфавитном порядке стран):

Belgium: Moreno-Reyes R. (Brussels), Van den Bruel A. (Leuven). Cyprus: Zira C. (Nicosia). Denmark: Feldt-Rasmussen U. (Copenhagen), Godballe C. (Odense). France: Corone C. (Saint Cloud), Borson-Charzot F. (Bron). Germany: Reiners C. (Wuerzburg). Greece: Alevizaki M., Duntas L., Vlassopoulou B (Athens). Hungary: Esik O., Mezosi E. (Pecs). Ireland: Moriarty M.J., Smyth P. (Dublin). Israel: Cohen O. (Tel-Hashomer), Krausz Y. (Jerusalem). Italy: Pellegriti G. (Catania), Castagna M. G. (Siena). Latvia: Marga M. (Riga). Norway: Bioro T. (Oslo). Poland: Jarzab B.

(Gliwice). Portugal: Carrilho F. (Coimbra), de Castro J. J., Limbert E. S. (Lisbon). Romania: Ioachim D., Ursu H. (Bucharest), Mogos V. (Iasi). Russian Federation: Rummyantsev P. (Obninsk), Troshina E. (Moscow). Slovakia: Hnilica P. (Bratislava). Slovenia: Besic N., Zagar I. (Ljubjana). Spain: Gomez J. M. (Barcelona). Sanchez-Franco F. (Madrid). Sweden: Berg G. (Gotenburg), Tennvall J. (Lund), Wallin G. K. (Stockholm). Switzerland: Meier C. A. (Geneve). The Netherlands: Links T. P. (Groningen). Turkey: Ayvaz G., Uysal A. R. (Ankara). Ukraine: Cherenko S., Larin O. (Kiev). United Kingdom: Harmer C. (London).

Список литературы

1. Coleman P.M., Babb P., Damielky P. et al. Cancer Survival Trends in England and Wales 1971–1995: Deprivation and NHSRegion Series SMPS no. 61. P. 471–478. London: Stationery Office, 1999.
2. Hodgson N.C., Button J., Solorzano C.C. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? // Ann. Surg. Oncol. 2004. V. 11. P. 1093–1097.
3. Guidelines for the Management of Thyroid Cancer in Adults. Ed. Publication Unit of the Royal College of Physicians. London: British Thyroid Association and Royal College of Physicians, 2002.
4. Rodrigues F.J.C., Limbert E.S., Marques A.P. et al. Thyroid Study Group. Protocol for the treatment and follow-up of differentiated follicular thyroid carcinomas. Portuguese Medical Minutes, 2005.
5. Trattamento e Follow-up del Carcinoma Tiroideo Diferenziato della Tiroide. Linee Guida SIE-AIMN-AIFM, 2004.
6. Van De Velde C.J.H., Hamming J.F., Goslings B.M. et al. Report of the consensus development conference on the management of differentiated thyroid cancer in The Netherlands // Eur. J. of Canc/ and Clinical. Oncol. 1988. V. 24. P. 287–292.
7. Pacini F., Burroni L., Ciuoli C. et al. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach // Eur. J. of Nucl. Med. and Molec. Imaging. 2004. V. 31. P. 1443–1449.
8. Belfiore A., La Rosa G.L., La Porta G.A. et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine uptake, sex, age, and multinodularity // Am. J. of Med. 1992. V. 93. P. 363–369.
9. Marqusee E., Benson C.B., Prates M.C. et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease // Ann. of Int. Med. 2000. V. 133. P. 696–700.
10. Frates M.C., Benson C.B., Charboneau J.W. et al. Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement // Radiol. 2005. V. 237. P. 794–800.
11. Hegedus L. Thyroid ultrasound // Endocrinol. and Met. Clin. of N. Am. 2001. V. 30. P. 339–360.
12. Cap J., Riska A., Rehorkova P. et al. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view // Clin/ Endocr. 1999. V. 51. P. 509–515.
13. Braga M., Cavalcanti T.C., Collaco L.M., Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules // J. of Clin. Endocr. and Met. 2001. V. 86. P. 4089–4091.

14. Mulcahy M.M., Cohen J.I., Anderson P.E. Relative accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in the diagnosis of well-differentiated thyroid cancer // *Laryngoscope*. 1998. V. 104. P. 494–496.
15. Giuffrida D., Gharib H. Anaplastic thyroid cancer: current diagnosis and treatment // *Ann. of Oncol.* 2000. V. 11. P. 1083–1089.
16. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer // *Am. J. of Med.* 1994. V. 49. P. 418–428.
17. Goldstein R.E., Nettekville J.L., Burkey B., Johnson J.E. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules // *Ann. of Surg.* 2002. V. 235. P. 656–662; discussion. P. 662–664.
18. Guarino E., Tarantini B., Pilli T. et al. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer // *Thyroid*. 2005. V. 15. P. 1041–1045.
19. Elisei R., Bottici V., Luchetti F. et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2004. V. 89. P. 163–168.
20. Niccoli P., Wion-Barbot N., Caron P. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 1997. V. 82. P. 338–341.
21. Rieu M., Lame M.C., Richard A. et al. CT prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules // *Clin. Endocr. (Oxford)*. 1995. V. 42. P. 453–460.
22. Vierhapper H., Raber W., Bieglmayer C. et al. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 1997. V. 82. P. 1589–1593.
23. Shimamoto K., Satake H., Sawaki A. et al. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography // *Eur. J. of Radio.* 1998. V. 29. P. 4–10.
24. Esnaola N.F., Cantor S.B., Sherman S.I. et al. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis // *Surg.* 2001. V. 130. P. 921–930.
25. 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 // *Surg.* 1993. V. 114. P. 1050–1058.
26. Hay I.D., Grant C.S., Bergstralh E.J. et al. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? // *Surg.* 1998. V. 124. P. 958–966.
27. Hundahl S.A., Cady B., Cunningham M.P. et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996 // *Cancer*. 2000. V. 89. P. 202–217.
28. Machens A., Holzhausen H.J., Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma // *Cancer*. 2005. V. 103. P. 2269–2273.
29. Gardner R.E., Tuttle R.M., Burman K.D. et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma // *Arch. of Otolaryngol. – Head and Neck Surg.* 2000. V. 126. P. 309–312.
30. Pacini F., Elisei R., Capezzone M. et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients // *Thyroid*. 2001. V. 11. P. 877–881.
31. Machens A., Hinze R., Lautenschlager C. Prophylactic completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: prediction of extrathyroidal soft tissue infiltrates // *Thyroid*. 2001. V. 11. P. 381–384.
32. Randolph G.W., Daniels G.H. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid // *Thyroid*. 2002. V. 12. P. 989–996.
33. Ito Y., Tomoda C., Uruno T. et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastases: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid // *World J. of Surg.* 2004. V. 28. P. 498–501.
34. Machens A., Hinze R., Thomusch O., Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer // *World J. of Surg.* 2002. V. 26. P. 22–28.
35. Scheumann G.F., Gimm O., Wegener G. et al. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer // *World J. of Surg.* 1994. V. 18. P. 559–568.
36. Tisell L.E., Nilsson B., Molne J. et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection // *World J. of Surg.* 1996. V. 20. P. 854–859.
37. Dralle H., Brauckhoff M., Machens A., Gimm O. Surgical management of advanced thyroid cancer invading the aerodigestive tract. In *Textbook of Endocrine Surgery*, 2nd edn, pp 318–333. Eds OH Clark, QY Duh & E Kebebew. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
38. Thomusch O., Sekulla C., Walls G. Analysis of surgery-related complications in thyroid carcinoma – a German prospective multicentre study with 275 patients // *Ada Chirurg. Austr.* 2001. V. 33. P. 194–198.
39. Hartl D.M., Travagli J.P., Leboulleux S. et al. Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2005. V. 90. P. 3084–3088.
40. 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. of Clin. Endocr. and Met.* 1992. V. 75. P. 714–720.
41. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Differentiated thyroid cancer: long-term impact of initial therapy // *Trans. of the Am. Clin. and Climatol. Assoc.* 1994. V. 106. P. 151–168; discussion. P. 168–170.
42. Taylor T., Specker B., Robbins J. et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma // *Ann. of Int. Med.* 1998. V. 129. P. 622–627.
43. Sawka A.M., Thephamongkhon K., Brouwers M. et al. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2004. V. 89. P. 3668–3676.

44. Pacini F., Schlumberger M., Harmer C. et al. Post surgical use of radioiodine (I-131) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation. A consensus report // *Eur. J. of Endocr.* 2005. V. 153. P. 651-659.
45. Schroder P.R., Haughen B.R., Pacini F. et al. A comparison of short term changes in health related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with rhTSH compared to thyroid hormone withdrawal // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2006. V. 91. P. 878-884.
46. Schlumberger M., Charbord P., Fragu P. et al. Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 1980. V. 51. P. 513-519.
47. Robbins R.J., Larson S.M., Sinha N. et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation // *J. of Nucl. Med.* 2002. V. 43. P. 1482-1488.
48. Pacini F., Ladenson P.W., Schlumberger M. et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2006. V. 91. P. 926-932.
49. Park H.M., Park Y.H., Zhou X.H. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma // *Thyroid.* 1997. V. 7. P. 277-280.
50. Hilditch T.E., Dempsey M.R., Bolster A.A. Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic I-131 and I-123 // *Eur. J. of Nucl. Med. and Mol. Imaging.* 2002. V. 29. P. 783-788.
51. Lassmann M., Luster M., Hanscheid H., Reiners C. Impact of I-131 diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants // *J. of Nucl. Med.* 2004. V. 45. P. 619-625.
52. Pluijmen M.J., Eustatia-Rutten C., Goslings B.M. et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Clini. Endocr. (Oxford)*. 2003. V. 58. P. 428-435.
53. Fatourech V., Hay I.D., Mullan B.E. et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? // *Thyroid.* 2000. V. 10. P. 573-577.
54. Sherman S.I., Tielens E.T., Sostre S. et al. Clinical utility of post-treatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 1994. V. 78. P. 629-634.
55. Hay I.D., Bergstrahl E.J., Goellner J.R. 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 // *Surg.* 1993. V. 114. P. 1050-1057; discussion. P. 1057-1058.
56. Hay I.D., Thompson G.B., Grant C.S. et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the May Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients // *World J. of Surg.* 2002. V. 8. P. 879-885.
57. 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. of Canc.* 1979. V. 15. P. 1033-1041.
58. Tenvall J., Biorlund A., Moller T. et al. Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up // *Canc.* 1986. V. 57. P. 1405-1414.
59. Shaha A.R., Loree T.R., Shah J.P. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid // *Surg.* 1995. V. 118. P. 1131-1136; discussion. P. 1136-1138.
60. Sherman S.I., Brierley J.D., Sperling M. et al. Prospective multi-center study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group // *Canc.* 1998. V. 83. P. 1012-1021.
61. 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.-rel. Canc.* 2005. V. 12. P. 272-280.
62. Wittekind C., Compton C.C., Greene F.L., Sobin L.H. TNM residual tumor classification revisited // *Canc.* 2002. V. 94. P. 2511-2516.
63. 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.
64. McGriff N.J., Csako G., Gourgiotis L. et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer // *Ann. of Med.* 2002. V. 34. P. 554-564.
65. Baudin E., Do Cao C., Cailleux A.F. et al. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2003. V. 88. P. 1107-1111.
66. Schlumberger M., Berg G., Cohen O. et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective // *Eur. J. of Endocr.* 2004. V. 150. P. 105-112.
67. Biondi B., Filetti S., Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment // *Nat. Clin. Pract. Endocr. and Met.* 2005. V. 1. P. 32-40.
68. Home M.K., Singh K.K., Rosenfeld K.G. Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2004. V. 89. P. 4469-4473.
69. Feldt-Rasmussen U., Profilis C., Colinet E. et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 1st part: assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity // *Ann. de Biol. Clin. Paris.* 1996. V. 54. P. 337-342.
70. Feldt-Rasmussen U., Profilis C., Colinet E. et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2nd part: physicochemical characterization and certification // *Ann. de Biol. Clin. Paris.* 1996. V. 54. P. 343-348.
71. Chiovato L., Latrofa F., Braverman L.E. et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens // *Ann. of Int. Med.* 2003. V. 139. P. 346-351.
72. Cailleux A.F., Baudin E., Travagli J.P. et al. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid carcinoma? // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2000. V. 85. P. 175-178.
73. Pacini F., Capezzone M., Elisei R., Ceccarelli C. et al. Diagnostic I-131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after

- initial treatment // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2002. V. 87. P. 1499–1501.
74. 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. of Clin. Endocr. and Met.* 2003. V. 88. P. 3668–3673.
 75. Torlontano M., Attard M., Crocetti U. et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2004. V. 89. P. 3402–3407.
 76. 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. of Clin. Endocr. and Met.* 2001. V. 86. P. 5686–5690.
 77. Schlumberger M., Arcangioli O., Piekarski J.D. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays // *J. of Nucl. Med.* 1988. V. 29. P. 1790–1794.
 78. Pineda J.D., Lee T., Ain K. et al. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 1995. V. 80. P. 1488–1492.
 79. Pacini F., Agate L., Elisei R. et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic 131I whole body scan: comparison of patients treated with high 131I activities versus untreated patients // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2001. V. 86. P. 4092–4097.
 80. Luster M., Lippi F., Jarzab B. et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review // *Endocr.-rel. Canc.* 2005. V. 12. P. 49–64.
 81. Haugen B.R., Pacini F., Reiners C. et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 1999. V. 84. P. 3877–3885.
 82. Driedger A.A., Kotowycz N. Two cases of thyroid carcinoma that were not stimulated by recombinant human thyrotropin // *J. of Clinical Endocr. and Met.* 2004. V. 89. P. 585–590.
 83. Wang W., Macapinlac H., Larson S.M. et al. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-o-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 1999. V. 84. P. 2291–2302.
 84. Helal B.O., Merlet P., Toubert M.E. Clinical impact of 18F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131I scanning results after therapy // *J. of Nucl. Med.* 2001. V. 42. P. 1464–1469.
 85. Chin B.B., Patel P., Cohade C. et al. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-o-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2004. V. 89. P. 91–95.
 86. Nahas Z., Goldenberg D., Fakhry C. et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma // *Laryngoscope.* 2005. V. 115. P. 237–243.
 87. Robbins R.J., Wan Q., Grewal R.K. et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on FDG-PET scanning // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2006. V. 91. P. 498–505.
 88. Schlumberger M., Pacini F., Wiersinga W.M. et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: European perspective in clinical practice // *Eur. J. of Endocr.* 2004. V. 151. P. 539–548.
 89. Schlumberger M., Ricard M., Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients // *Eur. J. of Endocr.* 2000. V. 143. P. 557–563.
 90. 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. of Clin. Endocr. and Met.* 2003. V. 88. P. 1433–1441.
 91. Leeper R.D. The effect of 131I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 1973. V. 36. P. 1143–1152.
 92. Beierwaltes W.H., Nishiyama R.H., Thompson N.W. et al. Survival time and 'cure' in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy // *J. of Nucl. Med.* 1982. V. 23. P. 561–568.
 93. Bernier M.O., Leenhardt L., Hoang C. et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2001. V. 86. P. 1568–1573.
 94. Pacini F., Cetani F., Miccoli P. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine // *World J. of Surg.* 1994. V. 18. P. 600–604.
 95. Pons F., Carrio I., Estorch M. et al. Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma // *Clin. Nucl. Med.* 1987. V. 12. P. 644–647.
 96. Koong S.S., Reynolds J.C., Movius E.G. et al. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 1999. V. 84. P. 912–916.
 97. Zetting G., Fueger B.J., Passler C. et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma - surgery or conventional therapy? // *Clin. Endocr. (Oxford).* 2002. V. 56. P. 377–382.
 98. Pittas A.G., Adler M., Fazzari M. et al. Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients // *Thyroid.* 2000. V. 10. P. 261–268.
 99. Schlumberger M., Challeton C., De Vathaire F. et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma // *J. of Nucl. Med.* 1996. V. 37. P. 598–605.
 100. Marcocci C., Pacini F., Elisei R. et al. Clinical and biological behaviour of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma // *Surg.* 1989. V. 106. P. 960.
 101. Me Williams R.R., Giannini C., Hay I.D. et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years // *Cancer.* 2003. V. 98. P. 356–362.
 102. Mandel S.J., Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands // *Thyroid.* 2003. V. 13. P. 265–271.
 103. Nakada K., Ishibashi T., Takei T. et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? // *J. of Nucl. Med.* 2005. V. 46. P. 261–266.
 104. Ceccarelli C., Battisti P., Gasperi M. et al. Radiation dose to the testes after 131-I therapy for ablation of post-surgical thyroid rem-

- nants in patients with differentiated thyroid cancer // *J. of Nucl. Med.* 1999. V. 40. P. 1716–1721.
105. Pacini F., Gasperi M., Fugazzola L. et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine // *J. of Nucl. Med.* 1994. V. 35. P. 1418–1422.
106. Schlumberger M., De Vathaire F., Ceccarelli C. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients // *J. of Nucl. Med.* 1996. V. 37. P. 606–612.
107. Ceccarelli C., Benicivelli W., Morciano D. MI therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2001. V. 86. P. 3512–3515.
108. Rubino C., de Vathaire F., Dottorini M.E. et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients // *Brit. J. of Canc.* 2003. P. 89. P. 1638–1644.
109. Genardi E., Meimier F., Parmentier C. et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer // *Brit. J. of Canc.* 1997. V. 75. P. 734–739.
110. Ford D., Giridharan S., McConkey C. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer // *Clin. Oncol. (Royal College of Radiology)*. 2003. V. 15. P. 337–341.
111. Mazzarotto R., Cesaro M.G., Lora O. The role of external beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer // *Biomed. and Pharmacoth.* 2000. V. 54. P. 345–349.
112. Droz J.P., Schlumberger M., Rougier P. et al. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy // *Tumori*. 1990. V. 76. P. 480–483.
113. Pacini F., Vitti P., Martino E. Treatment of refractory thyroid cancer with adriamycin // *Drugs Under Experim. and Clin. Res.* 1984. V. 10. P. 911–916.
114. Haugen B.R. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease // *Semin. in Surg. Oncol.* 1999. V. 16. P. 34–41.
115. Santini F., Bottici V., Elisei R. et al. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2002. V. 87. P. 4160–4165.
116. Braga-Brasaria M., Ringel M.D. Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer // *J. of Clin. Endocr. and Met.* 2003. V. 88. P. 1947–1960.