

Оригинальные работы

Маркерный рецидив дифференцированного рака щитовидной железы после комбинированного лечения и результаты его повторной терапии**Фомин Д.К., Василенко Е.И., Каралкина М.А.**

ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва, Россия

Цель: сравнительный анализ факторов, влияющих на развитие рецидива дифференцированного рака щитовидной железы у пациентов, прошедших комбинированное лечение, с выявленным повышением концентрации тиреоглобулина (ТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови.

Материал и методы. Проанализированы результаты обследований 31 пациента с папиллярным раком щитовидной железы, у которых по прошествии более чем 6 мес после первой радиоiodтерапии был выявлен маркерный рецидив. После проведения первой и повторной терапии радиоактивным йодом наблюдение за пациентами осуществлялось в виде динамического контроля показателей уровня ТГ и АТ-ТГ каждые 3 мес в течение первого года и каждые 6 мес в последующие годы, а также с помощью УЗИ ложа щитовидной железы. Критерием отбора в исследуемую группу было выявление маркерного рецидива, характеризующегося повышением ТГ более 5 нг/мл на фоне приема синтетических аналогов тиреоидных гормонов и более 2,5 нг/мл на фоне отмены супрессивной терапии, а также увеличение титра АТ-ТГ более 20 МЕ/мл. Спустя 6 мес после радиоiodтерапии данные показатели расценивались как рецидив заболевания.

Результаты. В 70% случаев было обнаружено распространение опухоли на регионарные лимфатические узлы. 21% рецидивов дифференцированного рака щитовидной железы наблюдался в группе с уровнем ТТГ ниже 50 МЕ/мл. В 35% случаев по данным УЗИ отмечено наличие тиреоидной ткани в проекции ложа щитовидной железы, и у 5 пациентов (16%) – увеличенные лимфатические узлы шеи. 61% рецидивов был выявлен у пациентов с экстраорганным распространением опухоли. В 30% случаев активность при первой радиоiodтерапии была менее 3,0 Гбк. Маркерный рецидив заболевания наблюдался чаще (64%) у пациентов с накоплением радиометки менее 5% от всего тела после первичного введения терапевтической активности I^{131} .

Заключение. Основными факторами риска развития маркерного рецидива у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы являются: 1) органосохраняющая тактика на хирургическом этапе комбинированного лечения; 2) распространение опухолевого процесса на регионарные лимфатические узлы; 3) наличие значительного тиреоидного остатка после операции по данным тиреосцинтиграфии с $Tc-99m$ -пертехнетатом; 4) недостаточная глубина гипотиреоза перед введением I^{131} ; 5) введение активности менее 3,0 Гбк при первой радиоiodтерапии; 6) несоблюдение супрессивного режима гормональной терапии после радиоiodтерапии.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиоiodтерапия, маркеры рецидива дифференцированного рака щитовидной железы, тиреоглобулин (ТГ), антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

Serum markers for recurrence in patients with differentiated thyroid cancer after combined treatment and the retreatment results**Fomin D.K., Vasilenko E.I., Karalkina M.A.**

Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology, Moscow, Russian Federation

Purpose: to analyze in a comparative perspective certain factors influencing recurrent differentiated thyroid cancer (DTC) in patients with an increasing concentration of serum thyroglobulin (Tg) and serum antithyroglobulin antibodies (TgA) in the blood serum.

Patients and methods. The outcomes of 31 patients with a tumor marker of recurrent DTC after more than 6 months since the first radioiodine ablation (RAI) were analyzed. A follow-up on the group of patients was realized in the form of thyroid bed ultrasonography and dynamic control of Tg and TgA in the blood serum every 3 months during the first year after the first and second RAI and every 6 months later. The group selection criteria was the identification of a DTC recidivism tumor marker, which is characterized by the increase of more than 5 ng/ml in the face of synthetic thyroid hormone analogues intake and more than 2.5 ng/ml in the face of a suppressive therapy cessation, as well as an increase in titer in AI-TG over 20 IU/ml. The given values were regarded as a relapse of the disease after 6 months after the first RAI.

Results. In 70% of all cases a tumor spread to the regional lymph nodes was found. 21% of relapses were observed in the group of patients with a level of TSH below 50 IU/ml. In 35% of cases the ultrasonography showed the presence of thyroid tissue in the thyroid bed projection and the enlargement of lymph nodes in the neck in 5 patients (16.61%) of relapses were identified in patients with an extraorganic spread of the tumor. In 30% of cases the first RAI activity was less than 3.0 GBq. A DTC recidivism tumor marker was observed more often 65 in patients with less than 5% of the RFID tags all over the body after the initial administration of the therapeutic activity of I^{131} .

Conclusion. Major risk factors for the DTC recidivism tumor marker are (1) save-on surgical stage of combined treatment, (2) the spread of a tumor process on regional lymph nodes in the neck, the presence of significant thyroid balance after the operation, according to thyroid scintigraphy, (3) insufficient profundity of hypothyroidism before RAI, (4) administration of activity of I^{131} less than 3.0 GBq with the first RAI, (5) ignoring the suppressive therapy regime after RAI.

Key words: *differentiated thyroid carcinoma, radioiodine therapy, marker of recurrent DTC, thyroglobulin, antithyroglobulin antibodies*

Введение

В настоящее время во всем мире наблюдается рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) [1, 2]. По данным М.А. Rozenbaum и С.Р. McHenry, с каждым годом выявляемость данной патологии увеличивается на 4% [3]. В структуре общей онкологической заболеваемости РЩЖ составляет от 1 до 3% от всех случаев [4]. При анализе состояния онкологической помощи за 2012 г. показатель запущенности при диагностике злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ) составляет 23,6% [1].

У больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) высокая выживаемость и безрецидивное течение заболевания обеспечиваются проведением комбинированного лечения, которое состоит из хирургического и лучевого этапов [4, 5, 6].

При отсутствии данных о распространении опухоли за капсулу железы (стадии T1–T2) существует два подхода к выбору объема хирургического лечения. Применение органосохраняющей тактики предполагает удаление только пораженной доли ЩЖ с перешейком [7, 8]. Другие исследователи рекомендуют радикальное лечение, то есть выполнение тотальной тиреоидэктомии, кроме тех случаев, когда заболевание выявлено на стадии T1aN0M0 [9, 10, 11]. Рандомизированное исследование, посвященное оценке 10-летней выживаемости пациентов с ДРЩЖ, проведенное польскими специалистами, показало, что в группе пациентов после органосохраняющего лечения показатель выживаемости был 80%, а после радикальной тиреоидэктомии – 92% от всей выборки [12].

На втором этапе комбинированного лечения ДРЩЖ рекомендуется проведение радиойодтерапии (РЙТ) [13]. Согласно данным исследователей, изучивших отдаленные результаты лечения после абляции остаточной тиреоидной ткани у пациентов с ДРЩЖ, установлено, что проведение РЙТ обязательно для пациентов из группы высокого риска прогрессирования [7, 14]. В то же время существуют ретроспективные исследования, доказывающие, что в группе низкого риска рецидива заболевания также необходимо выполнение радикальной РЙТ [15].

Фолликулярная и папиллярная карциномы ЩЖ происходят из клеток фолликулярного эпителия,

способных к синтезу тиреоглобулина (ТГ). Данный специфический белок может стать мишенью для ответа иммунной системы в виде формирования комплексов антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ). У пациентов с ДРЩЖ концентрация АТ-ТГ в 2–3 раза больше, чем в среднем в популяции, что является дополнительным маркером заболевания [16]. Комплексы АТ-ТГ после радиойодоблучения могут персистировать в крови от 1 до 3 лет [17, 18]. Иммуноферментным анализом (ИФА) не всегда удается обнаружить ТГ, входящий в состав АТ-ТГ, что приводит к ложноотрицательным результатам исследования.

Материал и методы

Для выполнения поставленной цели проанализированы результаты обследований 31 пациента с папиллярным РЩЖ, у которых по прошествии 6 мес и более после завершения второго этапа комбинированного лечения был выявлен маркерный рецидив. Возраст пациентов варьировал от 25 до 66 лет, среди них было 25 женщин и 6 мужчин. Во всех исследуемых случаях на первом этапе выполнено хирургическое лечение и гистологически подтверждена высокая дифференцировка опухоли ЩЖ. Непосредственно перед лучевой терапией всем пациентам проведено обследование в объеме: ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей шеи для оценки объема остаточной ткани ЩЖ, тиреоидосцинтиграфия с $Tc-99m$ -пертехнетатом с целью определения остатка функционирующей тиреоидной ткани, оценка супрессии тиреотропного гормона (ТТГ) и экспрессии опухолевых маркеров (ТГ, АТ-ТГ).

18 больным первая РЙТ проведена в РНЦРР активностями от 3,0 до 3,7 ГБк. Остальным пациентам лучевой этап лечения выполнен в сторонних лечебных учреждениях активностями в диапазоне от 1,7 до 5,5 ГБк. В среднем на 3–4-е сутки после радионуклидного лечения каждому больному выполнена планарная сцинтиграфия всего тела (СВТ) с вычислением процента накопления радиометки в проекции ложа ЩЖ относительно ее распределения во всем теле.

После проведения первой и повторной РЙТ наблюдение за пациентами осуществлялось в виде динамического контроля показателей уровня ТГ и АТ-ТГ каждые 3 мес в течение первого года и каждые 6 мес в последующие годы. Кроме того, с перио-

Таблица 1. Операции, выполненные пациентам на хирургическом этапе лечения, и количество выявленных рецидивов заболевания у данных пациентов после проведения повторной РЙТ

Вид операции	Количество пациентов	Отдаленные результаты наблюдения, количество пациентов	
		ремиссия	рецидив
Гемитиреоидэктомия с последующей завершающей тиреоидэктомией	3	1	2
Тиреоидэктомия	28	26	2

Таблица 2. Распределение пациентов по стадии заболевания Т и оценка количества рецидивов заболевания у данных пациентов после проведения повторной РЙТ

Стадия по Т	Количество пациентов	Отдаленные результаты наблюдения, количество пациентов	
		ремиссия	рецидив
T1	8	7	1
T2	4	4	0
T3	19	16	3

личностью раз в полгода всем пациентам проводилось УЗИ ложа ЩЖ для выявления местного рецидива и оценки состояния лимфатических узлов регионарного лимфооттока.

Критерием отбора в исследуемую группу было выявление маркерного рецидива, характеризующегося повышением ТГ более 5 нг/мл на фоне приема синтетических аналогов тиреоидных гормонов и более 2,5 нг/мл на фоне отмены супрессивной терапии, а также увеличением титра АТ-ТГ более 20 МЕ/мл. Спустя 6 мес после РЙТ данные показатели расценивались как рецидив заболевания. Всем пациентам после выявления рецидива ДРЩЖ была проведена РЙТ в отделении радионуклидной терапии РНЦРР активностями 3,5–4,5 Гбк и выполнена контрольная СВТ.

Результаты и обсуждение

На первом этапе всем больным выполнялось хирургическое лечение. Виды проведенных операций представлены в табл. 1.

Одномоментное удаление ЩЖ выполнялось в 28 (93%) случаях, резекция доли ЩЖ с последующей завершающей тиреоидэктомией проводилась у 3 (6%) пациентов. Следует отметить, что в двух (66%) из трех случаев применения органосохраняющей тактики, несмотря на проведенную в дальнейшем РЙТ, прослеживается стойкое персистирование ТГ, тогда как в группе пациентов, которым выполнена радикальная тиреоидэктомия, в 92% наблюдений после повторной РЙТ удалось добиться стойкой ремиссии заболевания.

В табл. 2 представлено распределение пациентов по степени местного распространения опухолевого

Таблица 3. Распределение пациентов по стадии заболевания N и оценка количества рецидивов заболевания у данных пациентов после проведения повторной РЙТ

Стадия по N	Количество пациентов	Отдаленные результаты наблюдения, количество пациентов	
		ремиссия	рецидив
N0	5	4	1
N1	22	19	3
Nx	4	4	0

процесса (Т), выявленного при плановом гистологическом исследовании после операции.

Из табл. 2 следует, что наиболее часто рецидив ДРЩЖ наблюдался у пациентов с экстраорганным распространением опухоли: у 19 пациентов, что составляет 61% от общего количества наблюдений. На втором месте по встречаемости пациенты с локализованной формой рака размерами менее 2 см — 8 человек (25%). Кроме того, в 18% случаев при местнораспространенной опухоли отмечается дальнейшее рецидивирующее течение заболевания.

В табл. 3 представлено распределение пациентов в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов (N) по данным морфологического исследования послеоперационного материала.

Согласно данным, представленным в табл. 3, в 22 наблюдениях (70%) было обнаружено распространение опухоли на регионарные лимфатические узлы. При контрольном обследовании через 6 мес после повторной РЙТ у 4 пациентов из всех наблюдаемых (12%) было выявлено повышение уровня ТГ. Отличительной особенностью данного рецидива является проявление изменений во всех случаях в течение первого года после РЙТ. Из результатов, представленных в табл. 3, следует, что поражение узлов регионарного лимфооттока является фактором риска рецидива заболевания.

Из 31 пациента 13 (42%) прошли РЙТ в срок до 6 мес после хирургического лечения, 11 (35%) — до 12 мес. Остальные пациенты (33%) ожидали РЙТ более 1 года. Таким образом, значимого влияния продолжительности временного промежутка между этапами комбинированного лечения на вероятность развития маркерного рецидива не выявлено.

Таблица 4. Результаты УЗИ мягких тканей шеи перед лучевым этапом комбинированного лечения и оценка количества рецидивов заболевания у данных пациентов после проведения повторной РЙТ

Результат УЗИ мягких тканей шеи	Количество пациентов	Отдаленные результаты наблюдения, количество пациентов	
		ремиссия	рецидив
Лимфатические узлы шеи и остаточная ткань ЩЖ не визуализируются	15	14	1
Увеличенные лимфатические узлы, размеры более 10 мм	5	4	1
Наличие остаточной тиреоидной ткани, культы долей	11	9	2

Таблица 5. Уровень ТТГ на фоне четырехнедельной отмены L-тироксина и низкоiodной диеты перед первой РЙТ, а также оценка количества рецидивов заболевания у данных пациентов после проведения повторной РЙТ

ТТГ, МЕ/мл	Количество пациентов	Отдаленные результаты наблюдения, количество пациентов	
		ремиссия	рецидив
30–49	14	11	3
50–69	5	5	0
70–89	4	4	0
Более 90	8	7	1

Таблица 6. Накопление радиометки в проекции ложа ЩЖ по данным СВТ после первого введения лечебной активности нуклида I^{131}

Накопление в ложе ЩЖ I^{131} от СВТ, %	Количество пациентов
0,1–5	20
5–10	11
Более 10	2

После оперативного лечения пациентам проводилось УЗИ ложа ЩЖ и оценка структуры и размеров лимфатических узлов регионарного лимфооттока. Полученные данные представлены в табл. 4.

Согласно данным табл. 4, в половине случаев (48%) патологии по результатам УЗИ выявлено не было. У 11 пациентов (35%) получены данные в пользу наличия тиреоидной ткани в проекции ложа ЩЖ, и у 5 пациентов (16%) выявлены увеличенные лимфатические узлы шеи. Из приведенных выше данных можно сделать вывод, что остаточная тиреоидная ткань является фактором риска рецидива ДРЩЖ. Это связано с тем, что после первого введения I^{131} происходит смещение распределения радиометки в сторону ее захвата нормальными тиреоцитами, а не опухолевыми клетками. В то же время, по результатам ранее проведенных исследований, увеличение размеров лимфатических узлов без изменения их структуры в редких случаях связано с метастатической трансформацией [25].

За несколько дней до РЙТ всем пациентам проводилось измерение концентрации ТТГ, результаты которого представлены в табл. 5.

По данным, представленным в табл. 5, наибольшее количество рецидивов (21%) после повторной РЙТ наблюдалось в группе с уровнем ТТГ ниже 50 МЕ/мл, в то время как в группах с показателями ТТГ более 50 МЕ/мл рецидив выявлен лишь в одном случае из 17.

На втором этапе комбинированного лечения всем больным проведена РЙТ. В 11 случаях (30%) активность при первой РЙТ была менее 3,0 ГБк. Маркерный рецидив был выявлен в 27% случаев в группе со сниженной активностью I^{131} против 5% в группе, в которой назначенная активность составляла от 3,0 ГБк и выше. Учитывая количество рецидивов заболевания, последовавших после проведения повторного лучевого лечения, можно предположить, что данной активности было недостаточно для полной абляции тиреоидного остатка.

Каждому пациенту в среднем через 3–4 сут после радионуклидного лечения выполнена СВТ с вычислением процента накопления радиометки в проекции ложа ЩЖ относительно ее распределения во всем теле (табл. 6).

Обращает на себя внимание, что маркерный рецидив заболевания наблюдался чаще (64%) у пациентов с накоплением радиометки менее 5%. В 11 случаях (29%) накопление в ложе ЩЖ изотопа I^{131} относительно распределения во всем теле составляло от 5 до 10%. В двух случаях (6%) накопление радиометки превышало 10%. С учетом вышесказанного можно предположить, что большой остаток ткани ЩЖ является фактором риска рецидива заболевания в силу перераспределения радиометки в ложе железы и соответственно недостаточного воздействия на опухолевые клетки. Однако данное объяснение требует дополнительного подтверждения в исследованиях.

После проведения РЙТ всем пациентам рекомендуется принимать гормональную терапию в супрессивном режиме. При ретроспективном анализе гор-

Таблица 7. Уровень ТГ по прошествии 6 мес после первой РЙТ и оценка количества рецидивов заболевания у данных пациентов после проведения повторной РЙТ

ТГ, мкг/л	Количество пациентов	Отдаленные результаты наблюдения, количество пациентов	
		ремиссия	рецидив
Менее 2,0	6	6	0
2,0–4,9	6	5	1
5,0–10,0	13	11	2
Более 10,0	6	6	0

монального статуса наблюдаемых пациентов у 4 из них была выявлена недостаточная супрессия ТТГ синтетическими аналогами тиреоидных гормонов: концентрация ТТГ была от 0,6 до 1,2 Ед/мл. 27 пациентов без повторного рецидива заболевания придерживались подавляющего режима заместительной терапии, из чего следует, что фактором риска маркерного рецидива является несоблюдение супрессивного режима приема препаратов L-тироксина.

Одним из основных показателей рецидива ДРЩЖ является экспрессия ТГ и АТ-ТГ, поэтому уровень данных показателей контролировался у всех пациентов каждые 3 мес на протяжении первого года после РЙТ. В табл. 7 представлено распределение экспрессии ТГ спустя 6 мес после радикального лечения пациентов с ДРЩЖ.

Наибольшее количество маркерных рецидивов (41%) выявлено в группе, в которой повышение ТГ наблюдалось в диапазоне от 5 до 10 мкг/л.

Через 6 мес после повторной РЙТ у двух пациентов по-прежнему определялось персистирование ТГ более 10 мкг/л, что послужило показанием к продолжению лечения. Характерными чертами заболевания для этих пациентов были: минимальное накопление радиометки (до 2%) в проекции ложа ЩЖ относительно всего тела после первичной РЙТ при экспрессии ТГ более 10 мкг/л, а также наличие лоцируемой остаточной ткани по данным УЗИ. Это позволяет заподозрить у них формирующуюся резистентность к радиоактивному йоду. Из приведенных в табл. 7 результатов можно сделать вывод, что не получено зависимости рецидивирования заболевания от выявленных значений ТГ.

У 6 пациентов с уровнем ТГ менее 2,0 мкг/л было выявлено повышение титра АТ-ТГ более 20,0 МЕ/мл. Отметим, что все эти пациенты женского пола, а возраст 4 из них до 30 лет. Рецидив заболевания, характеризующийся повышением АТ-ТГ более 20 ЕД/мл, в 100% случаев наблюдался у женщин. После повторного курса РЙТ спустя 6 мес отмечается снижение данного маркера в два и более раз.

После проведения повторной РЙТ активностями в диапазоне от 3,5 до 4,5 ГБк всем пациентам бы-

ла выполнена СВТ. По результатам посттерапевтического сканирования у большинства больных (77%) рецидив был только маркерный, а именно: не было обнаружено очагового патологического накопления радиометки. Однако у двух пациентов из всех наблюдаемых случаев после повторного введения терапевтической активности нуклида I^{131} обнаружено поражение лимфатических узлов средостения, которое было подтверждено данными ОФЭКТ-КТ, что послужило показанием к продолжению лечения. В 5 случаях из 31 после повторного введения терапевтической активности нуклида I^{131} накопление радиофармпрепарата при планарной сцинтиграфии определялось в проекции ложа ЩЖ. Однако у двоих из этих пациентов при проведении ОФЭКТ-КТ выявлено поражение лимфатических узлов шеи. Следует отметить, что у данных пациентов еще в дебюте заболевания было выявлено поражение лимфатических узлов регионарного лимфооттока.

Выводы

Факторами риска развития маркерного рецидива у пациентов с ДРЩЖ являются органосохраняющая тактика на хирургическом этапе комбинированного лечения, распространение опухолевого процесса на регионарные лимфатические узлы, наличие значительного тиреоидного остатка после операции по данным тиреосцинтиграфии с $Tc-99m$ -пертехнетатом, недостаточная глубина гипотиреоза перед РЙТ, введение активности менее 3,0 ГБк при первой РЙТ, несоблюдение супрессивного режима гормональной терапии после РЙТ.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – Москва: ФГБУ “МНИОИ им. П.А. Герцена” Минздравсоцразвития России, 2014. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013 godu. Moscow; 2014. (In Russ.)]
2. Thyroid cancer incidence statistics. Cancer Research UK. Режим доступа: URL: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/thyroid/incidence/uk-thyroid-cancer-incidence-statistics> (дата обращения 13.07.2014).
3. Rosenbaum MA, Mchenry CR. Contemporary management of papillary carcinoma of the thyroid gland. Expert Rev Anticancer Ther. 2009;9(3):317-329. doi: 10.1586/14737140.9.3.317
4. Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А., и др. Радиойодтерапия рака ЩЖ. // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8. – №1 – С. 42-45. [Garbuzov PI, Drozdovskiy BY, Rodichev AA, Timohina OV, Podol'hova NV. Radioyodterapiya raka schitovidnoy zhelezy. Prakticheskaya onkologiya. 2007;8(1):42-45. (In Russ.)]

5. *Маколина Н.П., Платонова Н.М.* Современная парадигма послеоперационного ведения больных с дифференцированным раком ЩЖ. // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2011. – Т. 7. – №3 – С. 8–21.
[Makolina NP, Platonova NM Sovremennaya paradigma posleoperatsionnogo vedeniya bol'nyh s differentsirovannym rakom schitovidnoy zhelezy. Clinical and Experimental Thyroidology. 2011;7(3):8–21. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket2011738-21
6. *Подольхова Н.В., Дроздовский Б.Я., Гарбузов П.И., и др.* Отдаленные результаты радиойодтерапии больных раком ЩЖ с метастазами в легкие и средостенье. // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – Т. 20 – №4 – С. 46-50.
[Podol'hova NV, Drozdovskiy BY, Garbuzov PI, Rodichev AA, Timohina OV, Ikonnikov AI, et al. Otdalennye rezul'taty radioyodterapii bol'nyh rakom schitovidnoy zhelezy s metastazami v legkie i sredosten'e. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal. 2006;20(4):46-50. (In Russ.)]
7. *Афанасьева З.А.* Комплексная диагностика, лечение и реабилитация больных раком ЩЖ. Дисс. ... докт. мед. наук. – Санкт-Петербург: Казанская государственная медицинская академия; 2006.
[Afanas'eva ZA Kompleksnaya diagnostika, lechenie i reabilitatsiya bol'nyh rakom schitovidnoy zhelezy [dissertation]. St. Petersburg: KGMA; 2002. (In Russ.)]
8. *Романчишен А.Ф., Колосюк В.А., Багатурия Г.О.* Рак щитовидной железы. – Санкт-Петербург: Welcome, 2003.
[Romanchishen AF, Kolosyuk VA, Bagaturia GO. Rak schitovidnoy zhelezy. St. Petersburg: Welcome; 2003. (In Russ.)]
9. *Ванушко В.Э.* Комментарий к европейскому консенсусу по диагностике и лечению высокодифференцированного рака ЩЖ. // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2006. – Т. 2. – №3 – С. 8-9.
[Vanushko VE Kommentariy k evropeyskomu konsensusu po diagnostike i lecheniyu vysokodifferentsirovannogo raka schitovidnoy zhelezy. Clinical and Experimental Thyroidology. 2006;2(3):8-9. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket2006238-9
10. *Фадеев В.В.* Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации. // Журнал Тиронет. 2002;1(2):24–32.
[Fadeev VV Materialy 73-go ezhegodnogo sezda Amerikanskoj Tiroidologicheskoy Assotsiatsii. Zhurnal Tironet. 2002; 1(2):24-32. (In Russ.)]
11. *Румянцев П.О., Залетаев Д.В., Васильев Е.В., и др.* Анализ частоты соматических мутаций генов BRAF и RET в папиллярном раке ЩЖ. // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52. – №1 – С. 42-46.
[Rumyantsev PO, Zaletaev DV, Vasil'ev EV, Saenko VA, Il'in AA, Rumyantseva UV, et al. Analiz chastoty somaticheskikh mutatsiy genov BRAF i RET v papillyarnom rake schitovidnoy zhelezy. Voprosy onkologii. 2006;52(1):42-46. (In Russ.)]
12. *Wloch J, Czarniecka A.* Early evaluation of results after total thyroidectomy in patients with thyroid cancer. European Journal of Surgical Oncology. 1995;21(4):357-359.
13. *Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.Ф., Саенко В.А.* Рак ЩЖ. Современные подходы к диагностике и лечению. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
[Rumyantsev PO, Il'in AA, Rumyantseva UF, Saenko VA. Rak schitovidnoy zhelezy. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]
14. *Мышкин К.И., Амирова Н.М., Чернышов Н.В., Решетов Г.Н.* Проблемы и итоги хирургического лечения при раке ЩЖ. / Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей головы и шеи. – М.; 1991. с. 28-32.
[Mishkin KI, Amirova NM, Chernyshev NV, Reshetov GN Problemy i itogi hirurgicheskogo lecheniya pri rake schitovidnoy zhelezy. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennyh opuholey golovy i shei. Moscow; 1991. p.28-32. (In Russ.)]
15. *Солодкий В.А., Фомин Д.К., Подольхова Н.В., и др.* Радионуклидная терапия у больных дифференцированным раком ЩЖ группы низкого риска прогрессирования. // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. – 2012. – Т. 1. – №12 – С. 3.
[Solodkiy VA, Fomin DK, Podol'hova NV, Borisova OA, Nazarov AA. Radionuclide therapy of the of low risk, differentiated thyroid carcinoma. Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii. 2012;1(12):3. (In Russ.)]
16. *Spencer CA.* Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011; 96(12):3615-3627. doi: 10.1210/jc.2011-1740
17. *Северская Н.В.* Клиническое значение повышения антител к тиреоглобулину у больных дифференцированным раком ЩЖ после тиреоидэктомии и радиойодтерапии. // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2013. – Т. 9. – №3 – С. 35-37.
[Severskaya NV, Tchebotareva IV, Rumyantsev PO, Garbuzov PI, Shurinov AY. Clinical significance of thyroglobulin autoantibodies enhancement in patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy and radioiodine therapy. Clinical and experimental thyroidology. 2013;9(3):35. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket20139335-44
18. *Milas M, Barbosa GF, Mitchell J, Berber E, Siperstein A, Gupta M.* Effectiveness of peripheral thyrotropin receptor mrna in follow-up of differentiated thyroid cancer. Ann Surg Oncol. 2008;16(2): 473-480. doi: 10.1245/s10434-008-0211-9

Фомин Дмитрий Кириллович – доктор мед. наук, руководитель клиники ядерной медицины ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва, Россия. **Василенко Елена Игоревна** – врач-радиолог клиники ядерной медицины ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва, Россия. **Каралкина Мария Алексеевна** – врач-радиолог клиники ядерной медицины ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Фомин Дмитрий Кириллович – dkfomin@yandex.ru