

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России)

*На правах рукописи*

**Василенко Елена Игоревна**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОВТОРНОГО  
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И РАДИОЙОДАБЛЯЦИИ НИЗКИМИ  
АКТИВНОСТЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ  
РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ  
РАДИКАЛЬНОЙ РАДИОЙОДТЕРАПИИ**

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 - онкология

**Диссертация**

**на соискание учёной степени**

**кандидата медицинских наук**

**Научные руководители:**

академик РАН, профессор Солодкий Владимир Алексеевич

д.м.н. Фомин Дмитрий Кириллович

**Москва - 2017**

## Оглавление

Список использованных сокращений	4
<b>Введение</b>	<b>6</b>
<b>Глава 1. Современные подходы к диагностике и лечению пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы и способы их подготовки к радикальной радиойодтерапии (литературный обзор).</b>	<b>11</b>
1.1. Диагностика дифференцированного рака щитовидной железы	13
1.1.1. Физикальные методы	13
1.1.2. Ультразвуковое исследование	13
1.1.3. Тонкоигольная аспирационная биопсия	16
1.1.4. Лабораторные методы исследования	18
1.1.5. Радионуклидная диагностика	22
1.2. Комбинированное лечение дифференцированного рака щитовидной железы	27
1.2.1. Хирургическое лечение	28
1.2.2. Гормонотерапия	31
1.2.3. Лекарственное противоопухолевое лечение	32
1.2.4. Дистанционная лучевая терапия	34
1.2.5. Радиойодтерапия	35
<b>Глава 2. Клинический материал и методы исследований</b>	<b>41</b>
2.1. Общая характеристика групп больных	41
2.2. Методы исследования	44
2.2.1. Сбор анамнеза и общий осмотр	44
2.2.2. Лабораторные методы исследования	45
2.2.3. Инструментальные методы исследований	47
2.3. Комбинированное лечение	52
2.3.1. Хирургическое лечение	52
2.3.2. Радиойодтерапия	53

2.3.3. Супрессивная гормонотерапия	55
2.3.4. Сопроводительная терапия	56
2.4. Оценка ближайших результатов комбинированного лечения	56
2.5. Методы статистического анализа	57
<b>Глава 3. Сравнение результатов лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы после хирургической и лучевой подготовки к радикальной радиойодтерапии:</b>	<b>58</b>
3.1. Анализ результатов обследования и лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, которым была выполнена радиойодабляция сниженными активностями <sup>131</sup> I (основная группа)	58
3.2. Анализ результатов обследования и лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, перенесших завершающую тиреоидэктомию (контрольная группа)	100
<b>Заключение</b>	<b>120</b>
<b>Выводы</b>	<b>133</b>
<b>Практические рекомендации</b>	<b>134</b>
<b>Список использованной литературы</b>	<b>135</b>

### Список использованных сокращений

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

ВГН – возвратные гортанные нервы

ГБк – гигабеккерель

ИРМА – иммунорадиометрический анализ

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ЛАП – лимфаденопатия

ЛД – лимфодиссекция

МБк – мегабеккерель

МЕ/мл – международные единицы на миллилитр крови

мкг/кг – микрограмм на килограмм массы тела пациента

мКи - милликюри

мМЕ/л – международных милли-единиц на литр крови

нг/мл – нанограмм на миллилитр крови

НИС – натрий-йодный симпортер

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОФЭКТ-КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография в сочетании с компьютерной томографией

РЙТ – радиойодтерапия

РНЦРР – Российский Научный Центр Рентгенорадиологии

рТТГ – рекомбинантный человеческий тиреотропный гормон

РФП – радиофармпрепарат

РЩЖ – рак щитовидной железы

Св. Т4 – свободный тироксин

СВТ – скintiграфия всего тела

СМТШ – скintiграфия мягких тканей шеи

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГ – тиреоглобулин

ТО – тиреоидный остаток

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭ – тиреоидэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗ-сканирование – ультразвуковое сканирование

ЩЖ – щитовидная железа

L-T4 – левотироксин

М – среднее значение

max – максимальное значение

min – минимальное значение

TNM AJCC/UICC – Tumor, Nodus and Metastasis American Joint Committee on Cancer /Union for International Cancer Control

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

В течение последнего десятилетия и по настоящее время отмечается рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) в 1,7 раза, индекс накопления контингента пациентов в России в 2015 г. составлял 14,1, тогда как в 2004 году он был – 10,8 [65, 119]. Вероятнее всего, указанная тенденция обусловлена выявлением карциномы щитовидной железы (ЩЖ) на ранней стадии за счет повышения качества диагностики с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Комбинированное лечение больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) включает в себя хирургический этап, супрессивную гормонотерапию препаратами левотироксина (L-T4) и радиойодтерапию (РЙТ).

Существуют разные мнения об объеме оперативного вмешательства, при начальных формах ДРЩЖ: выполняются как органосохраняющие операции [10, 41, 99, 115, 201], так и тотальное удаление ЩЖ [55, 89, 154, 198]. Согласно данным А.С. Барчука и Е.А. Валдиной, в Российской Федерации одним из наиболее частых вариантов хирургического лечения ранних стадий ДРЩЖ является гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка или без таковой [5, 10].

После проведения хирургического этапа комбинированного лечения наблюдается от 12 до 39% больных со значительным тиреоидным остатком (ТО) [5, 52, 55, 134]. Более широкая доступность РЙТ и изменившиеся представления о показаниях к ней делают актуальными проблемы как наблюдения данных пациентов, так и планирования для них радионуклидной терапии. При наличии функционирующего ТО более 4 мл проведение радионуклидной терапии высокими активностями  $^{131}\text{I}$  (3,0–4,2 гигабеккереля (ГБк)) сопряжено с опасностью развития асфиксии в результате лучевого отека мягких тканей шеи и по данным R.B. Verkoijen и соавт. недостаточно

результативно в отношении абляции возможных микрометастазов [22, 55, 127, 228]. Наиболее эффективное воздействие радиоiodа на ТО и опухолевые клетки наблюдается при значении тиреотропного гормона (ТТГ) более 30,0 международных милли-единиц на литр крови (мМЕ/л) [43, 76, 99, 32].

До недавнего времени единственным методом подготовки к радикальной РЙТ пациентов с большим ТО было повторное хирургическое вмешательство, после которого увеличивается количество больных с нарушением фонации и гипопаратиреозом на 12-22% и 6-18% соответственно [55, 58, 190].

Существуют единичные исследования, которые показывают, что низкодозная РЙТ безопасна даже при значительном ТО. Однако отдаленные результаты такого лечения нельзя признать удовлетворительными, поскольку в 53-61% случаев выявляются рецидивы. Вероятнее всего это связано с перераспределением большей части терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  в остаточную тиреоидную ткань, и как следствие, отсутствует периферическая абляция опухолевой ткани и микрометастазов.

До сих не проведено исследований, посвященных использованию низкодозной радиоiodабляции в качестве способа подготовки пациентов с ДРЦЖ к радикальной терапии  $^{131}\text{I}$ , что послужило причиной для выполнения данной работы.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы при значительном остатке тиреоидной ткани.

### **Задачи исследования**

1. Определить критерии недостаточной эффективности и безопасности радикальной радиойодтерапии после нерадикального хирургического лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.
2. Усовершенствовать методику радиойодтерапии для абляции значительного тиреоидного остатка у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.
3. Провести сравнительный анализ результатов и безопасности лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы с применением низкодозного радионуклидного и хирургического методов удаления тиреоидного остатка.
4. Определить показания к низкодозной абляции избыточного резидуального объема ткани щитовидной железы.

### **Научная новизна**

Впервые показана эффективность низкодозной радиойодабляции в качестве подготовки пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы к радикальной радиойодтерапии.

По результатам исследования выделены прогностические критерии значительного тиреоидного остатка, наличие которого является показанием к проведению низкодозной радиойодабляции или завершающей тиреоидэктомии.

Доказано, что радиойодтерапия сниженными активностями и завершающая тиреоидэктомия равноэффективны для удаления тиреоидного остатка у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

### **Практическая значимость работы**

Выявлены прогностические факторы снижения эффективности и безопасности радикальной радиойодтерапии, что требует проведения санации ложа щитовидной железы.

Определены показания к выполнению хирургического удаления резидуальной тиреоидной ткани перед радионуклидным лечением.

Показано, что терапия низкими активностями  $^{131}\text{I}$  может применяться для подготовки к радикальной радиойодтерапии больных дифференцированным раком щитовидной железы без регионарных и отдаленных метастазов.

Выявлены критерии по данным сцинтиграфии мягких тканей шеи с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом, при которых следует проводить радиойодабляцию активностью 1,2 ГБк с целью предупреждения развития лучевого отека.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Низкодозная радиойодабляция (1,2–2,2 ГБк) и завершающая тиреоидэктомия в качестве подготовки больных дифференцированным раком щитовидной железы к радикальной радиойодтерапии равноэффективны.

2. Низкодозная радиойодабляция при дифференцированном раке щитовидной железы после проведения нерадикального хирургического лечения сопровождается меньшим количеством осложнений по сравнению с повторным хирургическим вмешательством.

3. Прогностическими факторами снижения эффективности и безопасности радикальной радиойодтерапии после нерадикального хирургического лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы являются: накопление  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата при сцинтиграфии мягких тканей шеи  $\geq 1,8\%$  с уровнем ТТГ менее 30 мМЕ/л, а также фиксация  $^{131}\text{I}$  после низкодозной радиойодабляции в проекции ложа щитовидной железы  $\geq 12,8\%$ .

### **Апробация диссертационной работы**

Основные результаты диссертационной работы доложены на заседании научно-практической конференции ФГБУ «Российского Научного Центра Рентгенорадиологии» Минздрава России 10.10.2016 г., а также представлены в виде стендовых и устных докладов в рамках конгрессов Европейской ассоциации ядерной медицины – Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine в 2014, 2015, 2016 гг.

Материалы диссертационного исследования доложены на заседании научно-клинической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 23.01.2017 г.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России и ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, включая 3 статьи в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из: введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Библиографический указатель включает 237 ссылок (из них отечественных – 76, зарубежных – 161). Диссертация иллюстрирована 32 таблицами и 17 рисунками.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СПОСОБЫ ИХ ПОДГОТОВКИ К РАДИКАЛЬНОЙ РАДИОЙОДТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

В настоящее время на территории Российской Федерации отмечается рост заболеваемости РЩЖ [55, 65, 150]. Аналогичная ситуация прослеживается в странах Европы, в Северной Америке и Австралии [91, 103, 119, 176, 212, 213].

По данным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена распространенность РЩЖ в 2004 г. отмечалась на уровне 58,6 больных на 100 000 населения, а в 2014 г. этот показатель вырос до 97,1, преимущественно за счет групп пациентов детского и трудоспособного возрастов [65]. Несмотря на то, что РЩЖ составляет 1-3% от всех злокачественных новообразований, следует отметить, что он выявляется при аутопсиях в 6-36% всех случаев [9, 10]. За последние 10 лет количество летальных исходов среди пациентов с ДРЩЖ снизилось на 9%. Также отмечается двукратное увеличение числа больных, у которых в результате динамического наблюдения состояния узлов ЩЖ была выявлена их малигнизация [65]. Считается, что подобной динамике способствует широкое внедрение ультразвуковой диагностики в клиническую практику, что приводит к выявлению опухоли на ранней стадии, когда клинические симптомы слабо выражены и неспецифичны [71]. Кроме того, доказано, что увеличение числа заболевших ассоциируется с воздействием неблагоприятных экологических и техногенных факторов [8, 183]. Значительное увеличение заболеваемости в регионах, подвергшихся загрязнению радионуклидами после аварии на Чернобыльской атомной электростанции и Фукусиме, особенно в детской возрастной группе, еще раз подтверждает канцерогенное воздействие больших доз радиации [77, 214]. Одними из первых, кто отметил потенцирующее влияние внешнего

излучения на развитие РЖЩ у детей, были В.Д. Duffy и Р.Д. Fitzgerald в 1950 г. [110].

По результатам исследования Г.В. Петровой и соавт., в возрастной группе 30-49 лет женщины заболевают в 6,1 раз чаще, чем мужчины [42]. Риск развития РЩЖ у мужчин значительно меньше и в среднем составляет 1:3 относительно женщин [15, 80].

Согласно принятой международным комитетом по изучению опухолей головы и шеи клинико-морфологической классификации, различают высокодифференцированный рак из А-клеток, новообразование средней степени злокачественности из В-клеток и С-клеток, а также низкодифференцированный РЩЖ [55, 80]. Дифференцированные формы составляют около 90% всех случаев РЩЖ [10], из которых наиболее часто встречается папиллярная карцинома – в 75-80% [13].

Система классификации ДРЩЖ по системе Tumor, Nodus and Metastasis American Joint Committee on Cancer /Union for International Cancer Control (TNM AJCC/UICC), учитывает данные анатомической распространённости опухолевого процесса и является общепризнанной во всем мире, применяется для прогноза выживаемости пациентов. Согласно последней 7-й редакции от 2009 г., к стадии Т1 относятся опухоли до 2 см в наибольшем измерении (в более раннем издании – опухоли до одного см), ограниченные пределами ЩЖ, к Т2 – опухоли от 2 до 4 см (ранее - от 1 до 4 см), к Т3 – опухоли более четырех см, ограниченные тканью ЩЖ или любого размера с экстраклеточным распространением (ранее – без признаков распространения за пределы капсулы) [112].

РЩЖ характеризуется высокой частотой лимфогенного метастазирования. Так, поражение регионарных лимфатических узлов встречается от 40% до 60% среди всех первично выявленных случаев [10, 17, 29, 47, 218]. Отдаленные метастазы диагностируются у 7,1–17% больных, чаще всего поражаются легкие [140, 197, 211, 221].

## ***1.1. Диагностика дифференцированного рака щитовидной железы***

### ***1.1.1. Осмотр***

На начальной стадии заболевание протекает бессимптомно в 75-80% случаев [39, 51]. Согласно данным П.О. Румянцева, опухоль ЩЖ в 20% выявляется при профилактических осмотрах [55]. Визуально у части пациентов определяется увеличение ЩЖ или лимфатических узлов шеи, чаще всего безболезненное при пальпации [120]. В дальнейшем, в связи с ростом образования и в результате сдавления подлежащих тканей, может появиться дискомфорт в области шеи, чувство «кома» в горле, дисфагия и нарушение фонации.

### ***1.1.2. Ультразвуковое исследование***

С появлением в конце 60-х гг. УЗИ стала доступна визуальная оценка анатомических особенностей ЩЖ [122]. При сонографии выявляется около 35-67% непальпируемых узлов, а при физикальном обнаружении одного образования в 40% случаев на ультразвуковом сканировании (УЗ-сканировании) ему соответствуют два узла и более [53, 55, 214]. Преимуществами данного метода являются высокая информативность, доступность, неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки на организм пациента [35, 74, 75, 106, 120]. В настоящее время УЗИ ЩЖ применяется с целью выявления и контроля узловых образований, для навигации при ТАБ, визуализации послеоперационных изменений, в том числе осложнений, и диагностики рецидива заболевания.

К наиболее достоверным признакам злокачественности узла ЩЖ относят: гипоэхогенность, неправильная форма, наличие в его структуре кальцинатов [61, 62, 63, 79]. Однако все указанные изменения могут встречаться и при узловом зобе, поэтому обязательно проведение ТАБ [55].

Мнения исследователей о диагностических возможностях метода в определении характера новообразований в ЩЖ и в настоящее время

остаются противоречивыми. Согласно данным многочисленных исследований, проведенных за последние годы, чувствительность, специфичность и общая диагностическая точность УЗИ в оценке характера узловой тиреоидной патологии составляют от 51,9 до 100% [79, 121, 164, 209], от 21 до 98% [28, 53, 160] и от 64 до 97% [61, 142, 237] соответственно.

Наиболее распространенный способ вычисления объема всей железы и остаточной тиреоидной ткани с помощью УЗИ был предложен J. Brunn и соавт. в 1981 году [94]. В основе данной методики лежит формула для расчета объема фигуры, образованной вращением эллипсоида:  $V=K \times A \times B \times C$ , где А – ширина, В – толщина и С – высота выявленного образования, К – коэффициент (0,479). Однако некоторые авторы указывают на неточность определения размеров образования в связи со сложностью его конфигурации в большинстве случаев [6, 24, 229]. Все чаще в последнее время объем тиреоидной ткани вычисляется с помощью настроек аппарата [26, 53].

УЗИ высокого разрешения - основной метод обследования пациентов после хирургического этапа, широко применяется для выявления ТО и локорегиональных рецидивов [84, 111, 193]. Наибольшая сложность состоит в дифференциальной диагностике ТО и фиброзных послеоперационных изменений мягких тканей шеи, особенно в первые недели после хирургического вмешательства [34]. Исследователи отмечают, что выявление в проекции ложа ЩЖ изо- или гипоэхогенного образования неправильной формы с неровными нечёткими контурами является признаком возможного локального рецидива РЩЖ [36, 63, 73]. У 25%-34% пациентов, не проходивших РЙТ, после тиреоидэктомии (ТЭ) при выполнении сонографии в ложе ЩЖ может определяться остаточная ткань доброкачественной природы, которая лоцируется в виде мелких или аваскулярных включений [111, 193]. Нередко ТО представляет собой образования округлой или неправильной формы, размерами 2-11 мм (в среднем 5 мм), для которых характерно отсутствие признаков злокачественности (таких как усиление

периферического или интранодулярного кровотока, наличие микрокальцинатов или кистозных компонентов). Также аваскулярные образования в ложе ЩЖ могут соответствовать рубцовым изменениям или гранулеме в области операционного шва. Отсутствуют четкие рекомендации о тактике ведения пациентов с такими образованиями, так как они небольшого размера и плохо доступны для ТАБ, а проведение повторного хирургического лечения сопряжено с послеоперационными осложнениями. В исследовании G. Rondeau и соавт. показано, что после ТЭ темп роста образований в ложе более 1,3 мм/год ассоциирован с развитием местного рецидива, тогда как остаточная ткань ЩЖ практически не растет на протяжении многих лет, при условии полноценной гормонотерапии L-T4 в супрессивном режиме. В случаях, когда пациенту не проводилась РЙТ, наблюдение за изменениями размера или структуры образований в ложе ЩЖ, вероятнее всего относящимися к ТО, проводится в те же сроки и с такой же кратностью, как при выявленных лимфоузлах, не менее двух раз в год.

В литературе встречаются единичные работы о влиянии объема резидуальной тиреоидной ткани, выявленного с помощью сонографии, на эффективность радионуклидного лечения. Так, согласно результатам исследований Н. Махон и соавт. и S. Doi и соавт., при объеме ТО менее 2 мл по данным УЗИ количество случаев его полной абляции в результате одного курса РЙТ достоверно выше ( $p=0,03$ ) [106, 206]. В то же время в исследовании Д.А. Галушко на небольшой выборке пациентов ( $n=30$ ) показано, что на основании сонографии мягких тканей шеи перед РЙТ не представляется возможным достоверно предположить побочные реакции после нее [14].

К наиболее специфичным признакам, позволяющим заподозрить метастатическое поражение лимфатических узлов при УЗ-сканировании, относятся: округлая форма, гипоэхогенность, включение в структуру

микрокальцинатов или кистозных компонентов, отсутствие дифференцировки ворот и прерывистость линии капсулы [53, 61, 79, 160].

Поскольку УЗИ обеспечивает получение двухмерного изображения органа, его применение имеет ряд недостатков: например, невозможность точного измерения объектов сложной конфигурации, к которым относится ЩЖ или ее остаточная ткань. Ультразвуковая диагностика самостоятельно или в сочетании с ТАБ характеризуется низкой информативностью при наличии опухоли, распространяющейся за область средостения или ретротрахеально, а также при расположении эктопированной тиреоидной ткани в области тиреоглоссального протока [36].

### ***1.1.3. Тонкоигольная аспирационная биопсия***

С 70-х гг. XX в. началось применение ТАБ в качестве уточняющего метода диагностики узловых образований ЩЖ, выявленных при УЗИ [215]. К ее преимуществам относятся техническая простота выполнения и высокая информативность. Проведение ТАБ показано всем пациентам, у которых по данным сонографии впервые выявлено узловое образование более 1 см [12, 32], а также узлы меньшего размера при наличии УЗ-признаков злокачественности [133]. Результаты цитологического исследования полученного материала являются определяющими при планировании лечения узловой патологии ЩЖ [67]. В последние годы рекомендуется интерпретировать пункционный материал с учетом классификации Bethesda system (2009) [44, 87, 143].

На сегодняшний день известны и активно применяются два способа проведения ТАБ под контролем УЗИ: с помощью стандартного шприца и иглы или автоматического аспиратора. В 2012 г. в работе J. Nagarajah был проведен сравнительный анализ этих методик [181].

Вместе с тем у ТАБ есть ограничения: не во всех случаях удается получить неразрушенный клеточный материал, достаточный для

верификации изменений узла ЩЖ. Вероятность получения ложноотрицательного результата составляет от 3 до 20% всех проведенных исследований [138, 195]. По мнению L. Leenhardt и соавт., наибольшую диагностическую сложность представляют узлы диаметром до 1 см, при этом неинформативность ТАБ варьирует от 40% до 70% [162].

В исследовании Т. Оно и соавт. отмечается, что общий уровень ложных результатов ТАБ при различной узловой патологии составляет в среднем 25,8% [184]. S.R. McHenry и соавт. провели целенаправленное исследование неинформативных биопсий (приведены результаты как минимум двух повторных ТАБ), их общий уровень при различной узловой патологии составил около 25%, из которых 9% - это злокачественные опухоли [177].

Эффективность пункционной биопсии во многом зависит от подготовки персонала, осуществляющего процедуру, и от квалификации цитолога: диапазон уровня ложноотрицательной диагностики злокачественных новообразований ЩЖ может варьировать от 2 до 5% [195]. По мнению С. De Миссо, некачественный забор материала – пункция неизменной ткани, наиболее вероятна в тех случаях, когда ТАБ выполняет неопытный врач и при узлах небольших размеров [105]. С этим согласны L. MacDonald и Н.М. Yazdi, в их работе приводятся количественные показатели неадекватных биопсий, которые существенно отличаются между различными группами врачей их клиники: 22% у опытных специалистов и 45% у начинающих [166].

Согласно результатам исследования З.А. Афанасьевой, для раннего выявления регионарных и местных рецидивов у больных с РЩЖ после органосохраняющей операции, наиболее оптимально использовать ТАБ под контролем УЗИ с дальнейшим иммуноморфологическим исследованием полученного материала [1]. По данным автора, точность данного метода составляет 100%.

При выявлении остаточной тиреоидной ткани, а также измененных регионарных лимфатических узлов, целесообразно выполнение ТАБ в сочетании с определением показателя уровня тиреоглобулина (ТГ) в смыве с пункционной иглы. С целью исключения ложноположительных результатов теста, обусловленных пункцией кровеносного сосуда, рекомендуется сравнивать полученную концентрацию ТГ в биоптате и в сыворотке крови [40]. В том случае, если уровень ТГ в биопунктате лимфатического узла шеи выше сывороточного, данная ситуация свидетельствует о лимфогенных метастазах ДРЩЖ, что практически в 100% случаев подтверждается результатами послеоперационного гистологического исследования [62].

#### ***1.1.4. Лабораторные методы исследования***

##### ***Тиреотропный гормон***

В литературе обсуждается значение уровня ТТГ перед радиойодобляющей с точки зрения его корреляции с безрецидивным течением заболевания и выживаемостью пациентов [125]. Чаще всего значением ТТГ, при котором включение радиойода обеспечит эффективное воздействие на остаточную опухолевую и резидуальную ткань ЩЖ, считается уровень 30 мМЕ/л и выше [43, 76, 99, 32].

В последние годы появились единичные исследования, в которых не было получено значимых различий в эффективности проведенного лечения у больных с более низкими показателями ТТГ. С целью оценки влияния уровня ТТГ на отдаленные результаты после комбинированного лечения ДРЩЖ F.A. Verburg с соавт. проанализировали 20 клинических случаев, разделенных на две группы: в первую вошли пациенты с уровнем ТТГ менее 30 мМЕ/л, во вторую – от 30 мМЕ/л и выше [225]. В обеих группах результаты терапии, отслеживаемые в течении четырех лет, не имели существенных отличий.

Аналогичные результаты на большей выборке наблюдений были получены в исследовании A. Vrachimis и соавт., в которой ретроспективно рассмотрены и проанализированы результаты комбинированного лечения 1873 пациентов [231]. Несмотря на отмену L-T4 за четыре недели и отсутствие чрезмерного накопления  $^{131}\text{I}$  на посттерапевтическом скане (более 10% от всего тела) у 275 больных перед проведением РЙТ уровень ТТГ был  $<30$  мМЕ/л. Вопреки существующим рекомендациям, влияния показателя ТТГ не наблюдалось ни при однофакторном, ни при многофакторном анализе результатов лечения. Достоверных различий в показателях эффективности РЙТ не было выявлено: количество больных с успешной абляцией было сопоставимо в группе пациентов с уровнем ТТГ  $<10$  мМЕ/л и с ТТГ  $> 80$  мМЕ/л. В данном исследовании значения ТГ были выше у пациентов с ТТГ  $<30$  мМЕ/л, что предположительно связано со значительным размером ТО.

В литературе описаны два основных подхода, применяемых для повышения ТТГ: первый – отмена L-T4 на четыре недели, второй – проведение за двое-трое суток до РЙТ двух внутримышечных инъекций рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона (рТТГ, тироген) с интервалом 24 часа. Механизм действия рТТГ основан на его связывании с ТТГ-рецепторами клеток эпителия ЩЖ, что стимулирует поглощение йода тиреоцитами.

Согласно рекомендациям исследователей, наиболее эффективным считается проведение РЙТ на фоне эндогенной стимуляции ТТГ [12, 76, 90, 65]. Однако в литературе все чаще приводятся успешные результаты альтернативного метода повышения ТТГ – введения рТТГ до РЙТ [83, 236].

До сих пор остается дискуссионным вопрос о необходимости и возможности применения рТТГ для стимуляции захвата радиоактивного йода, с целью сокращения периода отмены L-T4 до нескольких дней [46]. С одной стороны, длительная отмена синтетических аналогов тиреоидных гормонов влечет за собой ухудшение состояния больных за счет нарастающих симптомов гипотиреоза, в то же время доступность препарата

рТТГ ограничена в связи с высокой стоимостью и отсутствием отдаленных результатов применения.

***Тиреоглобулин и антитела к тиреоглобулину в сыворотке крови.***

Высокодифференцированные опухоли ЩЖ происходят из клеток фолликулярного эпителия, способных к синтезу ТГ. В результате взаимодействия гликопротеина ТГ с иммунной системой больного формируются комплексы антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

Уровень ТГ может повышаться как при неопластическом, так и при аутоиммунном и воспалительном процессах, и однозначно судить о характере изменений ЩЖ по данному маркеру не представляется возможным. В то же время, в работе Т. Thientunyakit и соавт. было показано, что инициальный уровень ТГ менее 2,0 нг/мл является достоверным фактором ( $p=0,03$ ) для прогноза результатов терапии [207]. Этот вывод был сделан на основании ретроспективного рассмотрения 250 клинических случаев, длительность наблюдения которых после РЙТ составила 12 месяцев. Однако нами не найдено исследований, описывающих отдаленные результаты лечения при данном подходе.

Следует отметить, что после проведения ТАБ узлового образования ЩЖ показатель ТГ может вырасти в связи с механической травматизацией тиреоцитов и смешивания ТГ коллоида и плазмы крови. Таким образом, истинный уровень ТГ необходимо определять либо до ТАБ, либо спустя две недели [88]. После удаления ЩЖ уровень ТГ в крови, отражающий наличие функционирующей тиреоидной ткани, можно достоверно определить не ранее, чем через 28 дней [89, 124, 141].

Согласно мнению П.О. Румянцева и соавт., если показатели уровня ТГ превышают 30 нанограмм на миллилитр крови (нг/мл) через 7-10 дней после ТЭ, но до начала приема L-T4, то в 60–70% из этих случаев заболевание может иметь рецидивирующий характер [55]. В исследовании L.C. Sobral Violante и соавт. также было показано, что на фоне перенесенной пациентом органосохраняющей операции показатели стимулированного ТГ могут

выявляться в диапазоне от 30 до 100 нг\мл за счет большого ТО, а значения ТГ более 100 нг\мл – свидетельствуют о наличии метастазов ДРЦЖ [203].

Клинически значимым интервалом для определения динамики уровня ТГ является 6–12 месяцев после радиойодабляции [55, 107, 205]. В то же время существуют исследования, показывающие необходимость учета и более ранних показателей ТГ после терапии радиоактивным йодом. Так, например, I. Stevic и соавт. предлагают замерять значения ТГ по следующей схеме: за 2 дня до РЙТ, через 7 дней после нее и далее через 6 месяцев на фоне стимуляционного теста. Стремительное снижение ТГ в первые недели, согласно данному исследованию, свидетельствует о более благоприятном прогнозе для пациента [208].

Во многих исследованиях авторы пришли к выводу, что в случаях, когда уровень стимулированного ТГ на фоне теста с отменой препаратов L-T4 не превышает 2,0 нг/мл в сочетании с неопределяемым уровнем АТ-ТГ, можно говорить о ремиссии ДРЦЖ [7, 120, 133, 174, 208]. Показатели ТГ более 10 нг/мл свидетельствуют о рецидиве заболевания, что требует поиска субстрата, продуцирующего данный онкомаркер: в первую очередь необходимо исключать регионарное метастазирование [84, 106, 133, 141]. В настоящее время у исследователей нет единого мнения о том, как следует интерпретировать средние значения стимулированного ТГ. Некоторые авторы считают, что показатели ТГ от 2,0 до 10,0 нг/мл – это «пограничная зона» значений, при которой требуется продолжить динамическое наблюдение и провести повторный тест эндогенной стимуляции через полгода [84, 106, 133]. В то же время, в рекомендациях М.О. Vernier и соавт. указано, что ТГ более 5,0 нг/мл уже является маркером рецидива, с чем согласны и В. De Keizer с соавт. [89, 104].

У больных с карциномой ЩЖ концентрация АТ-ТГ в 2-3 раза больше, чем в среднем в популяции, что может являться дополнительным маркером заболевания [185, 206]. При динамическом наблюдении решающее значение имеет не изолированный показатель АТ-ТГ, а именно динамика его уровня. В работе W.G. Kim и соавт. в 2008 году анализировалась динамика снижения

уровня АТ-ТГ в течение первых 6-12 месяцев после РЙТ и показано, что у пациентов со снижением титра АТ-ТГ на 50% и более рецидив выявлен менее чем в 1% случаев за все время наблюдения. В отличие от этого, у 19% больных со снижением уровня АТ-ТГ менее чем на 50% и в 37% случаев с ростом титра АТ-ТГ был выявлен рецидив ДРЦЖ [154].

### ***1.1.5. Радионуклидная диагностика***

В настоящее время основным методом, совмещающим диагностику как анатомического расположения, так и оценку функции ЩЖ является сцинтиграфия с различными радиофармпрепаратами (РФП) [25, 30]. В основе метода лежит фиксация распределения, оценка транспорта и метаболизма радиометки в тканях органа с помощью детекторов гамма-камеры. В клинической практике наиболее широко используются РФП на основе технеция-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат) и йода ( $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ ), селективно отражающие функциональные особенности ткани ЩЖ.

#### ***Сцинтиграфия мягких тканей шеи с Tc-99-пертехнетатом***

Сцинтиграфия с технециевой меткой позволяет определить функционально-топографические характеристики ЩЖ, такие как расположение, наличие всей железы и узловых образований в ней [3, 70]. За две недели до исследования необходимо прекратить прием препаратов, содержащих йод, бром, а также тиреостатиков и синтетических аналогов гормонов ЩЖ [30]. Следует отметить, что подготовка к сцинтиграфии с технециевой меткой имеет не такие строгие ограничения и менее продолжительная, по сравнению с исследованиями с изотопами йода. Рекомендуемая активность для проведения сцинтиграфии мягких тканей шеи (СМТШ), по данным разных авторов, варьирует в диапазоне 74-370 мегабеккереля (МБк)  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата [25, 37, 50, 70]. Физиологическим считается накопление радиоиндикатора в проекции слюнных желез, сосудов шеи, пищевода и желудка. Захват радиометки тиреоцитами меняется в зависимости от гормонального статуса больного. При эутиреозе и тиреотоксикозе активность накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата значительно меньше в слюнных железах по

сравнению с тканью ЩЖ. Наименьший размер узла, который может быть визуализирован на сцинтиграмме, составляет 1 см [18, 155].

В настоящее время  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат, селективно накапливающийся в ткани ЩЖ, все чаще применяется для оценки наличия остаточной тиреоидной ткани после хирургического лечения ДРЩЖ. Некоторые исследователи отдают предпочтение СМТШ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом при планировании РЙТ, в качестве альтернативы диагностической сцинтиграфии всего тела (СВТ) с  $^{131}\text{I}$  [84, 157, 217].

Методика оценки функционального объема ТО с помощью с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата аналогична тиреосцинтиграфии неоперированной ЩЖ. Согласно результатам исследования L. Giovanella и соавт., в случаях накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в остаточной ткани ЩЖ после операции по поводу ДРЩЖ более чем 1,4% от счета над всем телом, последующая однократная РЙТ фиксированной активностью  $^{131}\text{I}$  3,7 ГБк не будет радикальной [127]. Авторы указывают на необходимость проведения повторного курса высокодозной терапии радиоактивным йодом в указанных случаях.

Для повышения чувствительности планарной сцинтиграфии ЩЖ с радиометкой на основе  $^{99m}\text{Tc}$  ее можно дополнить однофотонной эмиссионной компьютерной томографией в сочетании с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ). Это позволяет соотнести функциональное и анатомическое изображения. В исследовании M.R. Nadig и соавт. проведено сравнение результатов СМТШ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом и посттерапевтической СВТ с  $^{131}\text{I}$ , в сочетании с ОФЭКТ-КТ [180]. По мнению авторов, СМТШ с ОФЭКТ-КТ показывает высокую диагностическую точность при визуализации ТО объемом  $6,6 \pm 4,3 \text{ см}^3$  после нерадикальной операции.

### ***Сцинтиграфия всего тела с $^{131}\text{I}$ и $^{123}\text{I}$***

Применение в диагностике радиоактивных изотопов йода основано на их полном сходстве по химическим свойствам со стабильным йодом, что

обеспечивает возможность их участия в обменных процессах тиреоцита [16, 224].

Для исследования с РФП на основе йодной метки проводится подготовка пациента в виде отмены гормональной терапии препаратами L-T4 и соблюдения низкоiodной диеты в течение четырех недель до исследования [48]. Изменение рациона питания проводится в связи с необходимостью выведения из организма большого свободного йода, что приводит к так называемому «йодному голоданию». При отмене L-T4 происходит значительное повышение уровня ТТГ в крови. ТТГ стимулирует все фазы метаболизма йода, особенно повышает экспрессию гена, кодирующего структуру натрий-йодного симпортера (НИС), тем самым увеличивая функциональную активность самого НИС, что потенцирует захват  $^{131}\text{I}$  тиреоцитами [55, 60]. По мнению A.S. Alzahrani и соавт. и T.E. Hilditch и соавт. проведение СВТ с радионуклидами йода с целью оценки локализации и объема функционирующей тиреоидной ткани при значении ТТГ менее 30 мМЕ/л считается малоинформативным, поскольку накопление радиометки будет снижено [83, 137].

Наличие  $\gamma$ -излучения у радиоактивного йода позволяет с помощью сцинтиграфии установить локализацию его накопления в организме больного [116]. После введения диагностических или терапевтических активностей  $^{131}\text{I}$  определяется его физиологическое накопление в проекции: слюнных и молочных желез, ЩЖ, желудка, мочевого пузыря и по ходу кишечника, иное накопление радиометки является патологическим [27, 134].

После хирургического лечения ДРЩЖ с целью выявления функционирующей тиреоидной ткани возможно проведение диагностической СВТ с  $^{131}\text{I}$  активностью от 2 до 5 милликюри (мКи) [48, 55, 133, 168]. В работах F.A. Verburg и Y. Yin указывается, что проведение данного исследования перед радионуклидной терапией приводит к выраженному снижению эффективности последующего лечения за счет «эффекта оглушения», в результате которого происходит ослабление чувствительности НИС к органификации йода в случаях его повторного

введения в ближайшие два месяца [227, 234]. В других же исследованиях показано, что соблюдение временного интервала между диагностикой и терапией радиоактивным йодом более 72 часов позволяет избежать «эффекта оглушения», поскольку к этому времени происходит разблокировка НИС [128, 135].

R.V. Verkooyen и соавт. проведена работа, в которой оценивалось влияние фиксации  $^{131}\text{I}$  резидуальной тканью ЩЖ относительно всего тела на эффективность последующей РЙТ [228]. В зависимости от полученного накопления радиометки через 24 часа после введения  $^{131}\text{I}$  пациенты были разделены на три группы: при фиксации менее 5% РФП вводилось 2800 МБк  $\text{I}^{131}$ , от 5% до 10% – 1850 МБк, если захват остаточной тканью был более 10% – 1100 МБк. По итогам динамического наблюдения в течение первого года выявлены рецидивы заболевания в 52%, 42% и 61% случаев соответственно. В данном исследовании после однократной РЙТ активностью 1100 МБк в 14 случаях из 23 (61%) был выявлен продолженный рост опухолевой ткани. Однако радикальность проведенного лечения вызывает сомнение, учитывая фармакокинетику  $^{131}\text{I}$  и эффект перераспределения большей части терапевтической активности радиоактивного йода в ТО, в результате чего снижается периферическая абляция опухолевой ткани и микрометастазов.

СВТ рекомендуется проводить на 3-4 сутки после введения терапевтической активности радиоiodа [30]. Выполнение исследования спустя 7 суток и более приводит к ложноотрицательным результатам [78].

По результатам посттерапевтической СВТ планируется дальнейшая тактика ведения больных. Согласно мнению L.L. Gunderson и соавт., накопление  $^{131}\text{I}$  в ТО более 5% от счета над всем телом через 24 часа после проведения радионуклидного лечения указывает на значительный объем резидуальной ткани, для абляции которого будет недостаточно однократного введения радиоактивного йода активностью 100 мКи [129]. Авторы также отмечают, что повышенная фиксация радиометки в ложе ЩЖ в сочетании с медленно нарастающим уровнем ТТГ на фоне отмены препаратов L-T4 обуславливает необходимость проведения повторного курса РЙТ. Также

существует мнение, что значительно большее накопление  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ - более 20% от счета над всем телом – является показанием к дополнительному курсу радионуклидной терапии [16, 81].

В работе Д.А. Джужа и соавт., для изучения влияния резидуальной тиреоидной ткани на эффективность РЙТ ретроспективно изучены 210 историй болезней больных ДРЩЖ [22]. Во всех указанных случаях спустя 4-6 недель после хирургического лечения была проведена СВТ с  $^{131}\text{I}$  после в/в введения 70-80 МБк и по формуле рассчитан объем ТО. В дальнейшем пациентам проведена РЙТ активностями от 1,9 до 4,7 ГБк. Эффективность комбинированного лечения оценивалась через 6 месяцев после радионуклидной терапии: абляция считалась полной при отсутствии гиперфиксации РФП по результатам СВТ с  $^{131}\text{I}$  как посттерапевтической, так и на фоне стимуляционного теста через полгода. Было показано, что эффективность лечения после первого курса РЙТ при объеме ТО менее  $1,1 \text{ см}^3$  оценивалась как 88,9%, при объеме  $4 \text{ см}^3$  и более – 69,3% ( $p < 0,05$ ). Авторами отмечается, что при наличии нескольких участков тиреоидной ткани важен не их суммарный объем, а именно объем каждого участка по отдельности. Согласно результатам исследования, при объеме хотя бы одного участка ТО  $3,0 \pm 0,2 \text{ см}^3$  после проведения первого курса РЙТ будет достигнута только частичная абляция ( $p < 0,05$ ). Средний объем единственного очага остаточной ткани ЩЖ при успешной первой РЙТ составляет  $2,5 \pm 0,1 \text{ см}^3$ .

При наличии подозрений на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов считается, что наиболее чувствительным будет проведение повторной СВТ спустя 5-7 дней после введения терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  [103]. Такие сроки обусловлены тем, что к этому моменту значительно снижается физиологическое накопление радиометки и появляется возможность оценить неинтенсивные патологические очаги фиксации.

РФП на основе  $^{123}\text{I}$  характеризуется значительно меньшей энергией  $\gamma$ -излучения, а также более коротким периодом полураспада по сравнению с

$^{131}\text{I}$ : 13,5 часов и 8 суток соответственно, что значительно снижает лучевую нагрузку на организм пациента [30].

Для выявления диагностической значимости СВТ с  $^{123}\text{I}$  М.К. Chen с соавт. был проведен анализ 122 историй болезни больных ДРЩЖ, которым за несколько дней до РЙТ, проводилась сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ , через 24 часа после внутривенного введения [101]. Авторы отмечают, что с помощью данного исследования в 25% случаев был изменен план лечения, преимущественно в силу выявления пораженных лимфатических узлов шеи и значительного ТО. При накоплении более 3% радиометки в проекции ложа ЩЖ планировалась два курса РЙТ активностями 3,7 ГБк.

В литературе описаны работы по сопоставлению полученных результатов СВТ с  $^{123}\text{I}$  до РЙТ и с  $^{131}\text{I}$  после радионуклидного лечения у пациентов с ранее выполненной ТЭ [149, 170, 228]. По итогам работ были получены данные, что результаты диагностики остаточной тиреоидной ткани с использованием изотопов с  $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$  сопоставимы. Однако широкое применение  $^{123}\text{I}$  ограничено в связи с высокой стоимостью его циклотронного получения и сложностью транспортировки в клиники, расположенные далеко от производителя [37].

## 1.2. Комбинированное лечение ДРЩЖ

Комбинированное лечение ДРЩЖ включает в себя хирургическое вмешательство, гормонотерапию препаратами L-T4 и проведение РЙТ. Результат лечения больных ДРЩЖ зависит от распространенности опухоли на момент начала лечения, объема выполненной операции и восприимчивости тиреоцитов к радиоактивному йоду.

### *1.2.1. Хирургический этап лечения*

Вопрос об объеме хирургического лечения при выявлении опухоли ЩЖ до сих пор остается нерешенным. Некоторые исследователи считают, что при инкапсулированных формах папиллярного рака с размерами опухоли менее 1 см в наибольшем измерении и без признаков распространения опухоли за пределы капсулы железы, а также регионарных и отдаленных метастазов, можно ограничиться органосохраняющей операцией [41, 52, 96, 202, 97, 160, 148]. Их оппоненты в подобной ситуации рекомендуют тотальную ТЭ [55, 45, 21, 14]. Существуют данные, что органосохраняющая методика все же неприменима для больных группы высокого риска, к которым относятся пациенты старше 45 лет, которым ранее проводилось облучение шеи и\или головы [12, 95, 133, 179]. В 2015 г. была сформулирована уточняющая рекомендация при определении тактики лечения ДРЩЖ: пациентам из групп с низкими и средними рисками рецидива заболевания подбор объема хирургического лечения должен осуществляться индивидуально с учетом возможности выполнения нетотальной ТЭ [133].

Основными аргументами в пользу уменьшения объема операции являются: меньшее количество осложнений и более высокое качество жизни больных ДРЩЖ после органосохраняющего лечения [5, 55, 134].

С целью оценки индивидуального прогноза и выбора протокола дальнейшего ведения пациента сформулированы клинические рекомендации стратификации рисков после хирургического лечения ДРЩЖ:

- группа низкого риска – пациенты с солитарной опухолью (T1N0M0) размерами <2 см, без признаков экстратиреоидного распространения;
- группа промежуточного риска – пациенты со стадией T2N0M0 или первично-множественный РЩЖ T1N0M0;
- группа высокого риска – пациенты с опухолью стадии T3, T4, N1 или M1, персистенцией РЩЖ, а также пациенты после паллиативных операций [23].

Ограничение применения экстирпации ЩЖ также обусловлено повышением вероятности развития осложнений, к которым относятся гипопаратиреоз и травматизация возвратных гортанных нервов (ВГН).

Послеоперационный гипопаратиреоз встречается в 3,5% – 34,2% от всех операций на ЩЖ [55, 58]. Транзиторный гипопаратиреоз возникает в диапазоне от 0,6 до 20% случаев, а постоянно сохраняется только в 0,1–17% [21, 65, 90]. Для уменьшения риска вторичной недостаточности околощитовидных желез некоторые авторы используют методы окрашивания их во время операции с дальнейшей аутотрансплантацией [5, 151].

Повреждение ВГН подразделяют на преходящее и стойкое [175, 115]. По данным разных авторов, постоянное нарушение иннервации гортани после первичного тотального удаления ЩЖ развивается в 0,3% – 17% случаев. Транзиторный парез голосовых складок, который регрессирует в течение первых 6 месяцев после операции, наблюдается в диапазоне от 2% до 38% от всех наблюдений [55, 54]. Парезы и параличи гортани после операций на ЩЖ по экстрафасциальной методике, как правило, связаны с травматизацией ВГН при их выделении. По данным Н.А. Дайхес и соавт., число указанных осложнений возможно свести к минимуму с помощью применения микрохирургической идентификации ВГН под контролем операционного микроскопа [19]. Согласно данным В.Э. Ванушко, суммарная частота послеоперационных осложнений не превышает 2%, если хирургическое вмешательство выполняется специалистом, ежегодно выполняющим значительное количество операций как при первично выявленной опухоли, так и при рецидиве заболевания [12].

После выполнения пациентам с ДРЩЖ только хирургического лечения без последующей РЙТ, от 7,9 до 35% больных в дальнейшем нуждаются в повторной операции для удаления местного или регионарного рецидива [11, 135, 173, 156, 194]. Медиана рецидива заболевания по данным разных авторов находится в диапазоне от 12 до 36 месяцев с момента первичного удаления ЩЖ [5, 39, 106]. R.P. Tufano и соавт. считают, что одним из основных факторов, влияющих на прогрессирование заболевания, является

сохранение центральной клетчатки шеи при первичной операции [219]. Согласно результатам исследования Д.А. Галушко, сочетание ТЭ с центральной шейной лимфаденэктомией в качестве основного объема хирургического этапа лечения ДРЦЖ позволяет выявить до 40% регионарных метастазов, не диагностированных до операции, и на 26,7% сократить частоту оставления значимого остатка тиреоидной ткани, что повышает эффективность последующей РЙТ [14].

По мнению А. Duclos, количество и характер осложнений может изменяться с увеличением как объема операции, так и при выполнении неоднократных хирургических вмешательств [109]. Повторные операции на ЦЖ являются технически более сложными из-за наличия рубцовой ткани и нарушения нормальной анатомии мышечно-фасциального каркаса шеи, что сопряжено с повышенным риском травмы нервов, сосудов и других жизненно важных структур шеи [126, 187, 192].

Разные авторы указывают, что травматизация ВГН после хирургического лечения рецидива РЦЖ возрастает до 9,1-30%, стойкий односторонний паралич голосовой связки определяется в 4,5% случаев, постоянный гипопаратиреоз от 6,1 до 9,1% [19, 219]. Кроме того, повторная операция нередко осложняется кровотечениями - в 7,2% случаев [191].

Согласно данным П.О. Румянцева и соавт., при выполнении футлярно-фасциального иссечения клетчатки шеи выявляется длительная лимфоррея в 0,25% от всех случаев применения данного метода и в основном в левой боковой области шеи [55]. Также авторы рекомендуют при расширении объема операции превентивно проводить профилактику развития острого гипопаратиреоза препаратами витамина D и кальция.

По результатам исследования D.T. Hughes и соавт., после проведения хирургического лечения местного рецидива ДРЦЖ в 25% наблюдений не удалось достигнуть целевых значений уровня ТГ (менее 0,5 нг/мл) в течение 15,5 месяцев [144], что косвенно говорит о необходимости проведения этим пациентам РЙТ для полноценного удаления тиреоидной ткани.

### *1.2.2. Гормонотерапия*

Частью комбинированного лечения пациентов с ДРЦЖ после хирургического этапа является гормональная терапия препаратами L-T4, которая может проводиться в двух режимах: подавляющем и заместительном.

Целью супрессивной терапии является подавление ТТГ-зависимого роста опухолевых клеток. Пороговое значение ТТГ при этом составляет от 0,1 мМЕ/л и менее при нормальных значениях свободного тироксина (св. Т4) [46, 55]. При данном режиме гормонотерапии препараты L-T4 применяются у больных уже на следующий день после операции и через 72 часа после РЙТ из расчета 2,2-2,5 микрограмм на килограмм массы тела пациента (мкг/кг) в сутки.

Заместительная терапия показана для коррекции гипотироксинемии в следствии удаления ЩЖ. Данный режим лечения рекомендуется больным ДРЦЖ групп низкого и промежуточного риска при подтвержденной стойкой ремиссии заболевания, пациентам с сопутствующей кардиологической патологией или прогрессирующим остеопорозом, а также в случаях высокого риска при подтвержденной стойкой ремиссии заболевания после 3–5 лет супрессивной терапии [1, 7, 118, 207]. Суточная дозировка L-T4 рассчитывается посредством умножения коэффициента 1,6-1,8 на массу тела пациента, при этом целевыми значениями ТТГ являются 0,2–1,0 мМЕ/л.

Существует две методики достижения целевой дозировки левотироксина как при супрессивном, так и при заместительном режимах гормонотерапии: одномоментная и ступенчатая. Бесступенчатое назначение L-T4 показано пациентам с доказанной опухолевой персистенцией ДРЦЖ при отсутствии у них ишемической болезни сердца или тахиаритмии. При наличии у больных указанных сопутствующих заболеваний начальная дозировка L-T4 составляет 25 мкг/сут. и далее она увеличивается на 25 мкг/сут. с интервалом в одну неделю до рассчитанного уровня [1, 7, 10]. В литературе неоднократно отмечалось, что несоблюдение супрессивного

режима гормонотерапии является провоцирующим фактором рецидива ДРЦЖ [31, 47, 69, 134].

При выборе одномоментной методики с целью контроля эффективности гормонального лечения через 6 недель от ее начала проводится измерение уровня ТТГ и св. Т4. В случае же ступенчатой гормонотерапии данное исследование рекомендуется выполнять в диапазоне от 6 до 8 недель после первого приема полноценной дозировки L-T4.

### *1.2.3. Лекарственное противоопухолевое лечение*

#### *Системная химиотерапия*

В настоящее время химиотерапия у больных ДРЦЖ применяется в редких случаях после циторедуктивных операций, при сочетании дифференцированного и анапластического компонента опухоли ЩЖ или при выявлении йодрезистентных метастазов [108, 114, 133]. Это обусловлено тем, что эффект от данного лечения наблюдается только в 30% случаев и характеризуется частичным ответом [66, 114, 231]. Практически все химиотерапевтические схемы, такие как монотерапия доксорубицином, паклитакселом или препаратами на основе платины, так и их комбинации, характеризуются высокой токсичностью и низкой эффективностью. Последнее подтверждается результатами исследований Н.А. Deshpande и В.Р. Naugen, в которых указывается, что применение доксорубицина или его сочетания с цисплатином стабилизирует опухолевый процесс менее чем в 20% случаев и не влияет на выживаемость пациентов [108, 132]. В связи с чем авторы не рекомендуют проводить химиотерапию при ДРЦЖ. С ними согласны D.M. Elaraj и O.H. Clark [114]. Единственный химиопрепарат, сохранивший рекомендации FDA при метастатическом характере распространения карциномы ЩЖ – доксорубицин [56, 112, 133].

Таким образом, роль системной химиотерапии в лечении ДРЦЖ незначительна, поскольку в настоящее время нет убедительных доказательств эффективности ее применения при данном заболевании [56].

### ***Таргетная терапия***

Таргетная терапия мультикиназными ингибиторами является разновидностью лекарственного лечения, при котором селективно блокируются различные молекулярные мишени в сигнальных каскадах опухолевых клеток, снижая их кровоснабжение, рост и опухолевую миграцию. Указанный вид лечения показан, если зафиксировано прогрессирование опухоли в течение 12–14 месяцев согласно критериям RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) при радиойодрезистентных метастазах [62, 57, 113, 214]. Косвенным индикатором прогрессирования опухоли считается повышение уровней ТГ и АТ-ТГ, однако после начала таргетной терапии эти показатели более не являются надежным маркером эффективности лечения.

В настоящее время наиболее изученными и эффективными препаратами для таргетной терапии являются сорафениб и ленватиниб. Оба препарата прошли III фазу рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований, и по их результатам в ноябре 2013 г. и феврале 2015 г. соответственно рекомендованы для лечения больных с неоперабельными радиойодрезистентными метастазами ДРЦЖ [200]. В исследовании III фазы сорафениб показал увеличение выживаемости без прогрессирования на 5 месяцев пациентов с ДРЦЖ, рефрактерных к РЙТ (10,8 против 5,8 месяцев в группе плацебо), а препарат ленватиниб - улучшение медианы на 14,7 месяцев в сравнении с плацебо (18,3 против 3,6 месяцев соответственно) [92, 198, 234].

Таргетная терапия назначается согласно одному из критериев:

- наличие одного (или более) очага высокодифференцированного РЦЖ, не подлежащего хирургическому удалению и визуализируемого при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), магнитно-резонансной томографии или позитронно-эмиссионной томографии, не накапливающего радиоактивный йод при условии адекватно выполненной РЙТ;

- доказанное в соответствии с системой RECIST 1.1 прогрессирование опухолевого процесса в течение  $\leq 12$  мес. на фоне РЙТ активностями не менее 3,7 ГБк (100 мКи) при условии успешно аблацированного ТО;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 ГБк (600 мКи) [113].

К наиболее частым осложнениям применения сорафениба по данным M.S. Brose и соавт. относятся ладонно-подошвенный синдром – 76,3%, нестабильность стула – 68,6%, тошнота/рвота – 20,8%, лабильность артериального давления – 40,6% [92]. Основными побочными эффектами ленватиниба являются: артериальная гипертензия (68%), диарея (60%), общая слабость (59%), тошнота (41%), стоматит (36%), протеинурия (31%). До трети пациентов отказываются от дальнейшего проведения таргетной терапии в связи с выраженностью побочных эффектов [92, 198, 234].

#### ***1.2.4. Дистанционная лучевая терапия***

При дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) проводится облучение источником, находящимся на определенном расстоянии от поля воздействия на теле пациента.

До недавнего времени ДЛТ применялась у больных со стадиями Т3-4 ДРЩЖ на пред- или послеоперационном этапе. Однако было установлено, что проведение профилактической местной лучевой терапии не улучшает результаты безрецидивной выживаемости пациентов по сравнению с изолированным удалением ЩЖ [10, 90]. В настоящее время ДЛТ при ДРЩЖ применяется ограниченно из-за радиорезистентности, а предпочтительными являются хирургическое лечение и РЙТ [48, 55]. Исключением считаются нерадикально удаленные опухоли ЩЖ, распространяющиеся на трахею, пищевод, мягкие ткани. Кроме того, ДЛТ проводится в качестве паллиативного лечения при болевом синдроме в костных метастазах, компрессии (например, трахеи или спинного мозга), хирургически

нерезектабельных опухолях, в том числе по причине высокого риска интра- и послеоперационных осложнений [7, 90, 159].

Во время проведения курса ДЛТ может проявиться местная реакция в виде эритемы в 10-22% случаев или мукозита в 5-13% наблюдений [43, 99, 109, 233]. Осложнения со стороны органов дыхания и пищеварения наиболее часто представлены трахеитом (34-61%) и эзофагитом (20-33%), последний в дальнейшем может провоцировать дисфагию. Отдаленные осложнения после проведения ДЛТ проявляются в виде постлучевого фиброза мягких тканей с частотой 17-31% от всех наблюдений и в редких случаях – тромбоза сосудов шеи, что делает невозможным последующее хирургическое лечение [43, 55, 99].

### ***1.2.5. Радиойодтерапия***

Применение радиоактивного йода при заболеваниях ЩЖ началось с 40-х годов прошлого столетия [131]. При ДРЩЖ терапия  $^{131}\text{I}$  проводится для элиминации остаточной тиреоидной ткани и терапевтического воздействия на метастазы. За счет органотропности  $^{131}\text{I}$  после его активного транспорта в тиреоциты и связывания с ТГ, происходит накопление РФП в фолликуле [167]. Направленность лечебного эффекта обеспечивается за счет того, что более 90% излучения происходит от  $\beta$ -частиц и поглощается тканью ЩЖ на расстоянии 1-2 мм, что делает минимальным облучение близлежащих органов [116].

Наиболее благоприятным сроком для начала проведения терапии радиоактивным йодом, по данным разных авторов, считается 4-6 неделя после хирургического этапа лечения [50, 46].

В литературе описано несколько методик выбора активности  $^{131}\text{I}$ . Часть авторов рекомендуют применение стандартных активностей для абляции остаточной тиреоидной ткани от 25 до 100 мКи, при наличии поражения регионарных лимфатических узлов активность повышается до 150 мКи, в

случае выявленных отдаленных метастазов первичная РИТ начинается с введения 200 мКи  $^{131}\text{I}$  [4, 93, 178].

Также существует методика «высокодозной» РИТ, при которой разовая активность достигает 300 мКи (11 ГБк) [104]. В некоторых клиниках применяется методика «малых доз», при которой однократно дается 30 мКи  $^{131}\text{I}$  [152]. Методика низких активностей, по данным исследования В.Н. Bohinc и соавт., показана для групп низкого и промежуточного риска рецидива [91].

В 2012 г. были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного исследования эффективности применения высокой (3,7 ГБк) и низкой (1,1 ГБк) активностей  $^{131}\text{I}$  для лечения ДРЦЖ после ТЭ [117]. Спустя 6 и 12 месяцев после РИТ во всех случаях выполнялся контроль уровня сывороточного ТГ, АТ-ТГ на фоне стимуляционного теста и УЗИ мягких тканей шеи. Радиойодабляция расценивалась как полная, если уровень стимулированного ТГ составлял менее 2,0 нг/мл, а АТ-ТГ менее 100 международных единиц на миллилитр крови (МЕ/мл) пациента и по результатам сонографии отсутствовали данные о наличии остаточной ткани ЩЖ. Авторы пришли к выводу, что применение  $^{131}\text{I}$  активностью 3,7 ГБк приводит к лучшим результатам. В результате в группе пациентов, которым проведена низкодозная РИТ, повторное лечение потребовалось на 13% чаще, в связи с чем увеличилась общая продолжительность госпитализации (медиана четыре дня против трех), и возросла суммарная активность  $^{131}\text{I}$ : 4810 МБк против 3700 МБк.

В детской возрастной группе, по результатам многофакторного анализа F.A. Verburg и соавт., было показано, что параметрами, определяющими успешность абляции  $^{131}\text{I}$  и безрецидивное течение заболевания, являются: женский пол, стадия T1-2 и введение активности  $^{131}\text{I}$  3,1 ГБк. Отмечается, что проведение РИТ активностью 2,6 ГБк  $^{131}\text{I}$  не позволило достичь радикальной абляции ТО, поскольку в результате динамического наблюдения продолженный рост опухолевой ткани был выявлен в 35% наблюдений [226].

Методика индивидуального подбора активности  $^{131}\text{I}$  заключается в вычислении максимально допустимого ее предела по показателям йодзахватывающей способности остаточной ткани ЩЖ [50, 172, 201]. По данным D.C. Hodgson и соавт., в зависимости от полученного накопления йодной радиометки через 48 часов после ее введения в проекции ложа ЩЖ назначались следующие активности: при включении менее 2% – 1,1 ГБк, от 2 до 8% - 3,7 ГБк, если накопление составляло если более 8% — 4,8 ГБк [139]. Аналогичный подход применяют другие исследователи [101, 163, 204]. Однако, остается дискуссионной необходимость проведения диагностического сканирования с радиоактивным йодом ввиду последующего эффекта «оглушения» тиреоцитов и как результата – возможного снижения эффективности терапии  $^{131}\text{I}$ .

Осложнения после проведения РЙТ могут наблюдаться в ближайшем и отдаленном периодах как после первого курса, так и после многократного лечения. По мнению ряда авторов, в большинстве случаев побочные эффекты имеют обратимый характер [49, 223, 230].

В ближайший период после первого курса РЙТ могут возникать следующие осложнения: постлучевой сиалоаденит у 10-15% пациентов, потеря аппетита и вкусовосприятия в 14-30% случаев, а также отек мягких тканей шеи у 12-23% больных, наиболее опасным проявлением которого является асфиксия [48, 103, 146]. Группой авторов проведен метаанализ результатов трех рандомизированных исследований для выявления влияния введенной активности  $^{131}\text{I}$  на развитие ближайших лучевых осложнений. В результатах исследования было показано, что использование активности 1,1 ГБк сопровождается меньшим количеством постлучевых осложнений [165].

Спустя месяц и более после первого введения терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  у пациенток с ДРЩЖ, по данным L. Vini и соавт., дисменорея встречается в 15% случаев [230]. Ретроспективное исследование С. Сессарелли показывает, что у больных данной категории менопауза наступает на 12 месяцев раньше, чем в среднем в популяции [98].

У больных, прошедших однократное лечение радиоактивным йодом, не выявлено повышения количества генетических мутаций у последующих поколений в сравнении с общими показателями в популяции [86]. Канцерогенный эффект  $^{131}\text{I}$  был рассмотрен в исследовании Р. Нолл и соавт. [130]. В исследуемую группу вошли 834 пациента, которым проводилась радиойодабляция различными активностями. Контрольная группа состояла из 1211 больных, которым терапия радиоактивным йодом не была показана и не проводилась. При сравнении выбранных категорий по частоте встречаемости онкологических заболеваний, было обнаружено, что количество выявленных случаев в обеих группах было сопоставимо.

После двух и более курсов РЙТ у пациентов в ближайшем периоде могут встречаться острый сиалоаденит в 31% случаев и постлучевой пневмонит в 2% случаев [147, 196]. Лучевой пневмонит в основном развивается у пациентов с обширным поражением легочной ткани на 10-14 сутки после повторного радионуклидного лечения, проводимого активностями более 4,5 ГБк. Данная реакция часто сопровождается кровохарканьем и затруднением дыхания [103, 204]. Однако следует отметить, что в абсолютном количественном выражении случаи пострadiационного пневмонита чрезвычайно редки. Так, например, в исследовании А.М. Samuel и соавт. это осложнение проявилось только у одной пациентки из 35 обследованных случаев, при том что суммарно введенная ей за 4 года активность составляла 34 ГБк [196].

К осложнениям отдаленного периода, встречающимся менее чем у 1% от всех пациентов и только после нескольких курсов РЙТ (два и более), относятся: пострadiационный цистит, ректит, нарушение менструального цикла [98, 147, 230]. По данным L. Vini и соавт., дисменорея у данной категории больных встречается чаще, чем у пациенток, прошедших однократное лечение, а именно: в 20% случаев [230].

В литературе описаны данные о развитии лимфопролиферативных заболеваний у больных ДРЦЖ после многократного проведения РЙТ и превышения суммарной лечебной активности  $^{131}\text{I}$  более 22 ГБк (600 мКи) [16,

48, 55]. В то же время, R.P. Padovani и соавт. указывают, что терапия радиоактивным йодом не имеет значимого влияния на пролиферацию клеток костного мозга [186].

Для вышеперечисленных осложнений разработаны различные методы профилактики. Так, например, многие авторы рекомендуют в целях предотвращения развития лучевого поражения слюнных желез спустя 24 часа после РЙТ применять кислые конфеты, лимоны [100, 158, 146]. К. Nakada и соавт. изучили динамику состояния 116 больных, которые были проинформированы о необходимости рассасывать по одной кислой конфете, начиная с первого часа и далее каждые 2-3 часа в течение первых пяти дней после РЙТ [182]. Контрольная группа состояла из 139 пациентов после РЙТ, которым рекомендовано повторить вышеуказанные действия, за исключением того, что они должны были их начать через 24 часа после терапии. У больных, которые начинали профилактику сиалоаденита в течение первого часа после лечения, симптомы острого сиалоаденита начинались значительно раньше и были более выражены. Возможным объяснением этого результата является то, что в результате стимуляции работы слюнных желез в них усиливается кровоток, и соответственно проходит больший объем крови с повышенным содержанием радиоактивного йода.

Для предотвращения развития цистита и ректита рекомендуется увеличить количество принимаемой жидкости до 2,5-3 литров в сутки в течение первых 5-7 дней после РЙТ [189]. Однако с избыточным потреблением жидкости необходимо соблюдать осторожность: на фоне четырех недель безйодовой диеты в сочетании с пероральной гипергидратацией описаны случаи развития тяжелой гипонатриемии, особенно у больных старшей возрастной группы [153].

Как было показано при обсуждении литературы, не существует единого взгляда на объем первичного хирургического лечения и показания к РЙТ при ДРЦЖ. После проведения хирургического этапа комбинированного лечения остается достаточно много пациентов со значительным ТО. Более

широкая доступность РИТ и изменившиеся представления о показаниях к ней делают актуальным проблему подготовки данных больных к лечению радиоактивным йодом. Проведение абсолютно всем пациентам повторного хирургического вмешательства сопряжено с большим количеством осложнений [130, 220]. Это позволяет рассматривать терапию сниженными активностями радиоактивного йода в качестве альтернативы операции. Однако простое снижение вводимой активности  $^{131}\text{I}$  не удовлетворяет принципам радикального противоопухолевого лечения, так как связано с увеличением числа пациентов с продолженным ростом опухоли. Все вышеперечисленное требует совершенствования методики терапии и обуславливает необходимость продолжения исследований, направленных на улучшение результатов комбинированного лечения больных ДРЦЖ при значительном ГО.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1. Общая характеристика групп больных

В исследование включено 100 пациентов, у которых был диагностирован папиллярный и фолликулярный РЩЖ с различными клиническими стадиями, без регионарных и отдаленных метастазов на момент подготовки к РЙТ с выявленным значительным ТО. Больные разделены на две группы в зависимости от способа удаления резидуальной тиреоидной ткани. Основную группу составили 50 пациентов, которым для санации ложа ЩЖ проведена предложенная нами низкодозная РЙТ. В контрольную группу вошли 50 больных, которым для подготовки к радикальному этапу лучевого лечения была проведена завершающая ТЭ. Все пациенты проходили обследование и терапию радиоактивным йодом в Российском Научном Центре Рентгенорадиологии (РНЦРР) в период с 2011 по 2014 гг. Результаты лечения оценивались по данным посттерапевтической СВТ после радикального радионуклидного лечения и по итогам обследования через год после него. Длительность наблюдения для всей выборки пациентов составила от 12 до 50 месяцев, в среднем  $37 \pm 13$  месяцев.

Распределение больных в изучаемых группах по половой принадлежности представлено в таблице 1.

*Таблица 1. Распределение пациентов по половой принадлежности.*

Пол	Основная группа (n=50)		Контрольная группа (n=50)	
	Количество пациентов	% от группы	Количество пациентов	% от группы
Мужской	8	16	8	16
Женский	42	84	42	84

Как следует из данных таблицы 1, среди больных, включенных в исследование, преобладали женщины. Поскольку ДРЦЖ наиболее распространен среди пациентов женского пола, что является общемировой тенденцией, фактор пола не рассматривался как лимитирующий при включении случаев в совокупную выборку исследования. Тем не менее необходимо отметить, что внутри групп соотношение мужчин и женщин оказалось симметричным.

Распределение пациентов по возрастным группам на момент выявления заболевания представлено в таблице 2.

**Таблица 2.** *Распределение больных по возрасту выявления заболевания.*

Возраст	Основная группа (n=50)		Контрольная группа (n=50)	
	Количество пациентов	% от группы	Количество пациентов	% от группы
До 20	2	4	1	2
21-30 лет	3	6	7	14
31-40 лет	16	32	18	36
41-50 лет	7	14	9	18
51-60 лет	7	14	6	12
61-70 лет	11	22	5	10
71 и старше	4	8	4	8
<i>До 44 лет</i>	24	48	30	60
<i>45 лет и старше</i>	26	52	20	40

Согласно данным таблицы 2, возраст больных варьировал от 12 до 78 лет. Кроме того, вся выборка разделена на пациентов младше и старше 45 лет, поскольку в литературе этот показатель является возрастным рубежом, характеризующим группы больных с более высокой смертностью и риском рецидива заболевания [15, 189].

Как следует из данных таблицы 2, 54 пациента из 100 отобранных в исследование были младше 45 лет. С целью проверки, является ли значимым резкое увеличение количества больных в возрастной группе от 31 до 40 лет особенностью данной выборки, пациенты были дополнительно распределены по годам рождения с шагом в 10 лет, как это представлено в таблице 3.

**Таблица 3.** *Распределение больных по годам рождения.*

Год рождения	Основная группа (n=50)		Контрольная группа (n=50)	
	Количество пациентов	% от группы	Количество пациентов	% от группы
1931-40	3	6	3	6
1941-50	9	18	4	8
1951-60	10	20	10	20
1961-70	14	28	11	22
1971-80	6	12	11	22
1981-90	5	10	7	14
1991-2000	3	6	4	8

Согласно данным, представленным в таблице 3, распределение пациентов по годам рождения более однородно, чем в таблице 2. Поэтому асимметрия в распределении больных по возрасту выявления заболевания, вероятнее всего, является артефактом изучаемой выборки. Следует отметить, что в настоящем исследовании представлены все возрастные категории, объединенные интервалами в 10 лет, что позволяет говорить о репрезентативности выборки по данному параметру.

В таблице 4 показано распределение пациентов по стадиям заболевания согласно системе TNM AJCC/UICC 2009 года, а также по гистологической форме удаленной опухоли ЩЖ [112]. В исследование включено 100 человек, поэтому количество пациентов (n) соответствует процентному соотношению от общей выборки.

**Таблица 4.** *Распределение больных по стадиям заболевания и гистологической форме ДРЦЖ.*

Стадия	Количество пациентов (n, % от общей выборки)
T1N0M0	13
T1N1M0	13
T2N0M0	12
T2N1M0	7
T3N0M0	27
T3N1M0	24
T4N0M0	1
T4N1M0	3
Папиллярный рак	77
Фолликулярный рак	23

Среди стадий ДРЦЖ у исследуемых пациентов преобладали T3N0M0 и T3N1M0, составляя больше половины всех наблюдаемых случаев. Следует отметить, что согласно международной классификации, 13 больных относились к группам низкого риска заболевания (T1N0M0).

Распределение пациентов по гистологической форме ДРЦЖ в основной и контрольной группах было сопоставимо ( $p=0,8$ ): преобладала папиллярная форма, составляя 77% случаев.

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Сбор анамнеза и общий осмотр больных исследуемых групп

Перед проведением РЙТ у всех пациентов были проведены: сбор анамнеза и жалоб, физикальное обследование. После этого на основании представленной документации оценивались: объем операции и результаты

гистологического исследования, показатели гормонального статуса, данные УЗИ и СМТШ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом, а также КТ ОГК. После каждого курса терапии  $^{131}\text{I}$  всем пациентам проводилась СВТ и оценка накопления радиометки.

### ***2.2.2. Лабораторные методы исследования***

С помощью иммунорадиометрического анализа (ИРМА) или радиоиммунологического анализа оценивался уровень следующих показателей крови: ТТГ, ТГ, АТ-ТГ, св. Т4. Исследования проводились спустя 4 недели после отмены L-T4. В основной группе оно выполнялось дважды: перед низкодозной и радикальной радионуклидной терапией.

#### **Тиреотропный гормон**

С целью измерения уровня ТТГ в сыворотке крови использовались наборы TSH [ $^{125}\text{I}$ ] IRMA КИТ фирмы Beckman Coulter производства Чехии. Аналитическая чувствительность метода составляла 0,04 мМЕ/л; функциональная – 0,141 мМЕ/л; диапазон нормальных значений 0,25–4,0 мМЕ/л.

ТТГ являлся косвенным маркером выполненной в должное время отмены гормональной терапии препаратами L-T4. Перед лечением  $^{131}\text{I}$  целевыми значениями считался уровень ТТГ 30 мМЕ/л и выше [43]. Перед проведением радикальной РЙТ этот показатель был достигнут у 99% пациентов, включенных в исследование. В силу наличия у больных основной группы значительного ТО перед низкодозной терапией  $^{131}\text{I}$  не все из них достигли указанного порогового значения, однако это не являлось основанием для исключения их из исследования.

### **Тиреоглобулин**

ТГ является органо- и тканеспецифичным биомаркером наличия функционирующей тиреоидной ткани, в том числе злокачественной, при условии, что ее дифференцировка сохранена.

Для определения значений ТГ применялся набор для ИРМА с hTg [<sup>125</sup>I] IRMA КИТ фирмы Institute of isotopes Co. Ltd производства Венгрии. Аналитическая чувствительность метода составляла 0,022 нг/мл; функциональная – 0,1 нг/мл; предел определения: 0 нг/мл – 20000 нг/мл, рекомендованный диапазон нормальных значений: 2 нг/мл - 70 нг/мл.

Как ранее было показано в обзоре литературы, по данным L.C. Sobral Violante и соавт., показатель ТГ более 100 нг/мл может свидетельствовать о наличии отдаленных метастазов [203]. На этом основании указанный уровень рассматривался как максимально допустимый при включении пациентов в настоящее исследование. ТГ в обеих группах оценивался перед каждым из курсов РЙТ, а также после стимуляционного теста.

### **Антитела к тиреоглобулину**

С целью измерения параметра АТ-ТГ использовались наборы Anti-hTG [<sup>125</sup>I] IRMA КИТ Beckman Coulter производства Чехии с референсными значениями от 0 до 60 МЕ/мл. Функциональная чувствительность метода составляла 5 МЕ/мл; предел определения: 5–3000 МЕ/мл. При наличии в сыворотке крови АТ-ТГ учитывалась возможность связывания ими ТГ, что уменьшает его диагностическую значимость [55, 102]. Уровень АТ-ТГ в обеих группах оценивался вместе с ТГ перед радионуклидным лечением и при тесте эндогенной стимуляции ТТГ.

### **Тест эндогенной стимуляции ТТГ**

Супрессивная терапия L-T4 подавляет продукцию ТГ, поэтому в ряде наблюдений повышение его уровня можно зафиксировать только на фоне отмены гормонозамещающих препаратов. В связи с этим, по прошествии 9-12 месяцев после завершения комбинированного лечения всем больным в

исследуемых группах проводился тест эндогенной стимуляции ТТГ с целью выявления скрытого течения заболевания [46, 55, 103, 189]. Пациентам назначалось проводить стимуляционный тест ранее, чем через 9 месяцев после РЙТ, поскольку после этого срока, по данным исследования F.M. Winter и соавт., в 19% исследуемых случаев (n=54) изменилась тактика лечения [233].

Предварительно на четыре недели больным отменялась гормональная терапия препаратами L-T4 и рекомендовалась безйодовая диета в качестве обязательных этапов подготовки к сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ . После окончания указанного срока проводился замер показателей ТТГ, ТГ и АТ-ТГ. В случаях увеличения уровня стимулированного ТГ более 2,0 нг/мл с целью индикации тиреоидной ткани или поражения лимфатических узлов проводилась СВТ с  $^{123}\text{I}$ , которая дополнялась ОФЭКТ-КТ.

### ***2.2.3. Инструментальные методы исследований***

#### **Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи**

Во время подготовки к каждому из курсов терапии  $^{131}\text{I}$  всем больным основной и контрольной групп выполнялось УЗИ с целью выявления ТО и оценки структурных изменений в лимфатических узлах шеи. Исследование проводилось в режиме серой шкалы линейным датчиком с частотой от 7,5 до 13 МГц. С помощью программного обеспечения аппарата УЗИ вычислялся объем остаточной тиреоидной ткани. При выявлении лимфатических узлов шеи оценивались их локализация, форма, размеры, наличие или отсутствие включений кальция или прерывистости капсулы. Критерием включения пациентов в настоящее исследование было отсутствие УЗ-признаков регионарных метастазов.

### **Рентгенологические методы исследований**

Больным обеих групп с целью оценки состояния паренхимы легких и лимфатических узлов средостения выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки без контрастного усиления. В первую очередь с помощью указанного метода оценивалось наличие или отсутствие очагов вторичного характера в легких. Кроме того, исследовалось состояние лимфатических узлов средостения: расположение, число, форма, взаимно перпендикулярные размеры, контуры, очертания, плотность (по Хаунсфилду). Обязательным критерием включения пациентов как в основную, так и контрольную группу являлось отсутствие данных об отдаленном метастазировании ДРЦЖ.

### **Радионуклидная диагностика**

Всем больным ДРЦЖ перед РЙТ выполнялась СМТШ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом для определения наличия функционирующего ТО, оценки его размеров и интенсивности захвата РФП в нем. После РЙТ каждому пациенту проводилась планарная СВТ на однофотонных эмиссионных томографах Siemens Simbia (Германия) и Nucline DH-V Spirit (Венгрия). СВТ дополнялась ОФЭКТ-КТ в случае необходимости дифференциальной диагностики ТО и метастатически измененных лимфатических узлов. Указанное исследование осуществлялось с помощью гибридной системы Philips Precedence (Нидерланды).

### **Сцинтиграфия мягких тканей шеи с $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом**

СМТШ проводилась всем пациентам через 3-4 недели после отмены тиреоидных гормонов и соблюдения безйодной диеты.  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат активностью 74 МБк вводился больным внутривенно. Сканирование проводилось на однофотонных эмиссионных томографах Siemens Simbia (Германия) и Nucline DH-V Spirit (Венгрия) в передней проекции в положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой через 15-20 минут после инъекции РФП. При выполнении СМТШ детектор гамма-

камеры устанавливался на максимально близком расстоянии к передней поверхности шеи. В ходе исследования визуализировалась область от нижней трети головы до среднего отдела средостения. Использовался низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения с матрицей 256x256 пикселей. Запись исследования завершалась после фиксации детектором 300 тысяч импульсов. При визуализации ТО оценивались вертикальные и горизонтальные размеры засветки от него. Далее проводилось исследование при фиксированном положении детектора и движении паллеты с пациентом под ним со скоростью 12 см/мин. После этого выполнялся анализ полученных изображений в режиме «все тело» с расчетом захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата (I) в ТО в процентах от счета над всем телом по формуле:

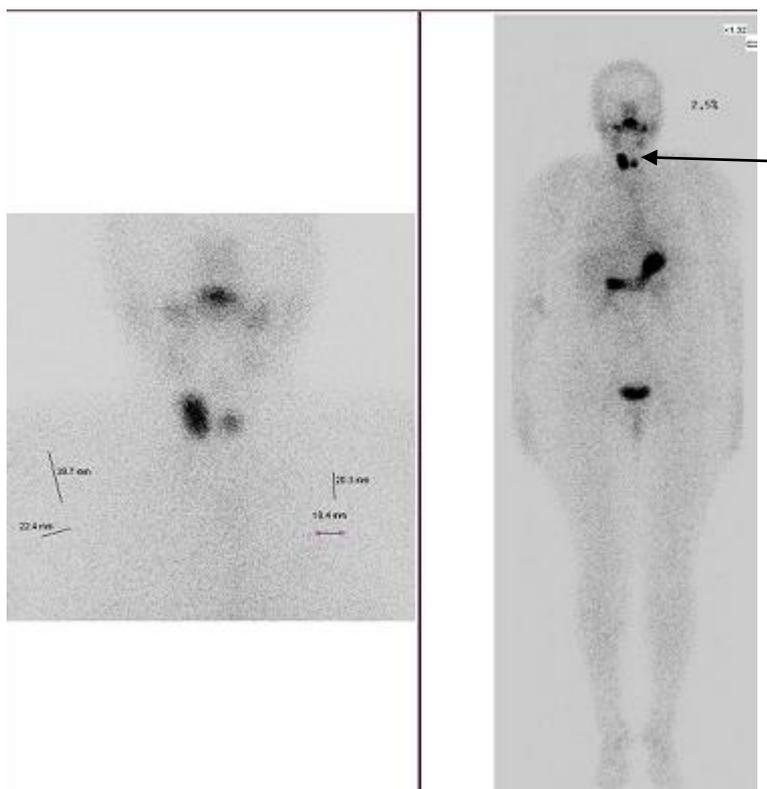
$$I = R/T \times 100\%, \text{ где}$$

R– сумма гамма-квантов, попавших на детектор от области ЩЖ;

T– сумма гамма-квантов, попавших на детектор от всего тела.

В связи с отсутствием однозначных значений накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в проекции ложа ЩЖ, свидетельствующего об активности остаточной тиреоидной ткани, не позволяющей провести радикальную РЙТ, мы приняли за условную норму значение в 1,0% от счета над всем телом. Указанный показатель рассчитан исходя из того, что он составляет половину от нижнего порога нормального накопления РФП при СМТШ в неизменной ЩЖ, установленного работами Д.К. Фомина и соавт. [70] (рисунок 1).

В основную группу включались пациенты с накоплением  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата  $\geq 1,0\%$ , а в контрольную группу при захвате строго меньше указанной границы. Эффективная лучевая нагрузка на организм больного в результате проведения СМТШ составляла 0,45 миллизиверт.



*Рисунок 1. Сцинтиграфия мягких тканей шеи с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом пациента из основной группы. Стрелкой указаны очаги накопления технециевой метки в остаточной тиреоидной ткани.*

### **Планарная сцинтиграфия всего тела с $^{131}\text{I}$ и с $^{123}\text{I}$ .**

Планарная СВТ с  $^{131}\text{I}$  проводилась во всех случаях через 2-5 дней после РЙТ. Перед исследованием больным рекомендовалось опорожнить мочевой пузырь и кишечник, затем принять душ и сменить одежду.

Сканирование выполнялось в режиме «все тело» с помощью гамма-камеры одновременно в двух проекциях: передней и задней. Пациент во время исследования лежал на паллете на спине с запрокинутой головой, руки располагались вдоль тела. Для маркирования уровня расположения ложа ЩЖ на сцинтиграмме на среднюю треть правой ключицы больного перед сканированием устанавливался анатомический маркер – источник  $^{153}\text{Gd}$ , активностью 0,1 МБк. Далее визуально оценивались локализация очагов гиперфиксации РФП, их размеры, рассчитывался суммарный захват радиометки в них относительно накопления во всем теле. Физиологической

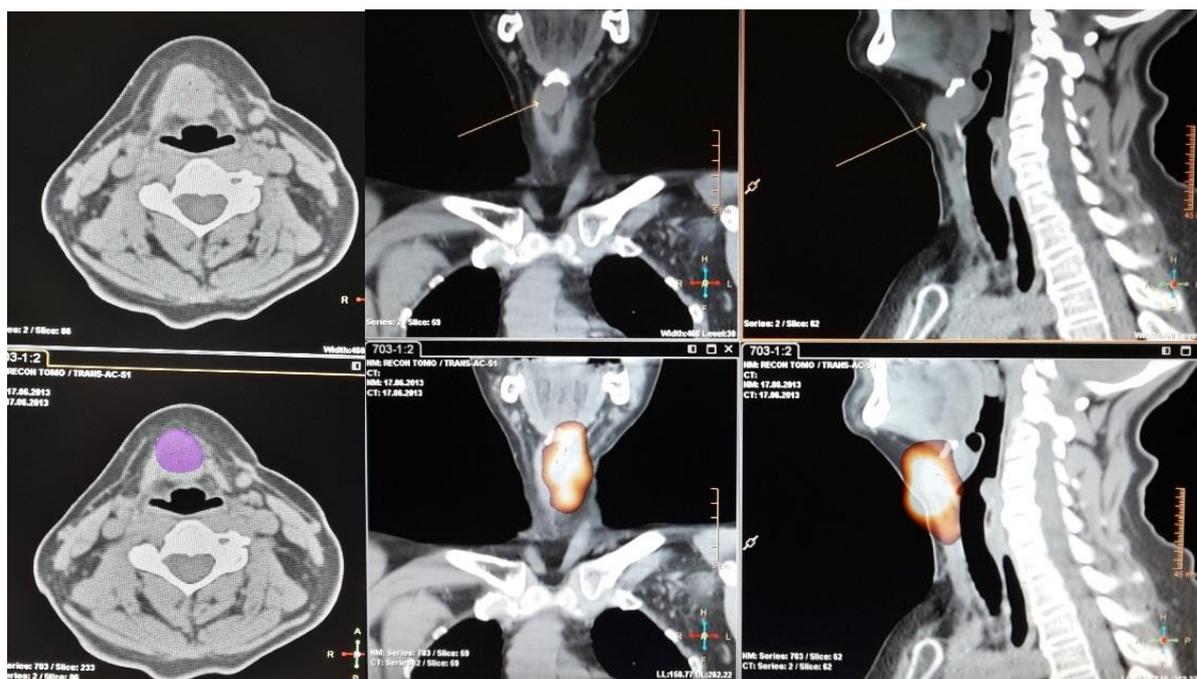
считалась транзиторная фиксация радиоiodа в слюнных железах, по ходу желудочно-кишечного тракта, в мочевыводящих путях, молочных железах у женщин.

СВТ с  $^{123}\text{I}$  проводилась больным на завершающем этапе теста эндогенной стимуляции ТТГ через 4 недели отмены препаратов L-тироксина и безйодовой диеты. В первые сутки исследования пациентам внутривенно вводился раствор  $^{123}\text{I}$  активностью 150 МБк, и через 24 часа начиналась запись сцинтиграфии, которая выполнялась и оценивалась аналогичным образом, как при СВТ с  $^{131}\text{I}$ .

#### **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с $^{131}\text{I}$ и $^{123}\text{I}$**

ОФЭКТ-КТ выполнялась с целью дифференциальной диагностики накопления радиометки в тиреоидной ткани и лимфатических узлах шеи при СВТ: в 20 случаях с  $^{131}\text{I}$  и 13 больным с  $^{123}\text{I}$ .

Исследование выполнялось в положении пациента лежа на спине с руками вдоль тела. Сначала проводилась запись компьютерной томографии шеи и органов грудной клетки, при которой использовались следующие параметры: коллимация – 16 x 0,75, толщина среза 2 мм, шаг спирали – 2 мм. Затем выполнялась ОФЭКТ указанной области с помощью коллиматоров высоких энергий: матрица 128 x 128, 32 угла, время записи одной проекции составляло 30–40 секунд. Продолжительность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии составляла 10–15 минут. Общая длительность исследования составляла 20–25 минут. После завершения записи ОФЭКТ-КТ проводилось совмещение сцинтиграфического изображения с соответствующими анатомическими структурами, полученными в КТ-режиме. Реконструкция полученных данных выполнялась с помощью пакета программного обеспечения AutoSpectPro с использованием метода OSEM и фильтра Butterworth. Результаты ОФЭКТ-КТ оценивались во фронтальных, сагиттальных и трансаксиальных плоскостях (рисунок 2).



**Рисунок 2.** ОФЭКТ-КТ пациента основной группы после введения терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ . Стрелкой обозначена остаточная тиреоидная ткань.

## 2.3. Комбинированное лечение

### 2.3.1 Хирургическое лечение

В исследование были включены пациенты, которым выполнялось хирургическое лечение в различных объемах, что представлено в таблице 5.

**Таблица 5.** Виды проведенных операций на первом этапе лечения. (ЛД – лимфодиссекция, ТЭ - тиреоидэктомия).

Вид операции	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=50)	Всего
Гемитиреоидэктомия	11	27	38
Гемитиреоидэктомия+ лимфодиссекция (ЛД)	0	4	4
Субтотальная ТЭ	10	15	25
Субтотальная ТЭ+ЛД	1	1	2
ТЭ	17	1	18
ТЭ+ЛД	11	2	13

Согласно представленной медицинской документации, гемитиреоидэктомия выполнялась 42 пациентам: у 31 из них по УЗИ определялась опухоль до 4 см без экстра tireоидного распространения, а в оставшихся 11 случаях предполагалась доброкачественная аденома ЩЖ, однако по результатам гистологического исследования выявлен ДРЩЖ. У 58 пациентов несмотря на то, что проведенное хирургическое лечение было обозначено как субтотальная или радикальная ТЭ, был обнаружен значительной ТО по данным УЗИ или СМТШ.

Таким образом, на хирургическом этапе лечения в основной группе преобладала ТЭ, а в контрольной – гемитиреоидэктомия. Следует отметить, что в 6 случаях органосохраняющие операции выполнены, несмотря на наличие регионарных метастазов.

В контрольную группу не включались больные с тремя и более оперативными вмешательствами.

### ***2.3.2. Радиойодтерапия***

В качестве подготовки к РЙТ за четыре недели до лечения пациентам назначалась безйодная диета с исключением йодированной соли, морских, молочных, соевых, соленых, вяленых и копченых продуктов, шоколада, а также лекарственных средств, содержащих йод. Проведение рентгенологических исследований с введением йод-содержащих контрастных веществ, если таковые были необходимы, осуществлялось пациентам не позднее чем за три месяца до радионуклидного лечения. За четыре недели до РЙТ больные прекращали прием препаратов L-Т4.

Пациентам основной группы на этапе подготовки к радикальной РЙТ проводили лечение сниженными активностями в диапазоне 1,2–2,2 ГБк. Как отмечалось выше, у больных в эутиреоидном состоянии с неоперированной ЩЖ накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата при сцинтиграфии оценивалось по

нижней границе, равной 2,0% от счета над всем телом. Учитывая указанный в литературе опыт успешного лечения диффузного токсического зоба активностью  $^{131}\text{I}$  1,2 ГБк без развития осложнений, данная активность была взята за минимальную при наибольшем ТО [71]. Указанная активность радиоактивного йода назначалась пациентам группы со значительным ТО, у которых риск развития побочных эффектов оценивался как наиболее вероятный в связи с захватом РФП при СМТШ  $\geq 2,0\%$ . Больным с фиксацией радиометки меньше 2,0% назначалась активность  $^{131}\text{I}$  от 1,3 до 2,2 ГБк, поскольку у них вероятность развития лучевых осложнений считалась меньшей. Большие активности в пределах данного диапазона вводились с целью обеспечения периферического захвата РФП и назначались, если у пациента была верифицирована местнораспространенная форма ДРЦЖ или регионарные метастазы.

Радикальная РЙТ проводилась больным обеих групп лечебной активностью от 3,0 до 4,2 ГБк в зависимости от стадии заболевания, стимулированного ТГ и результатов УЗИ.

Активность в пределах 3,0-3,2 ГБк назначалась пациентам с размером опухоли, соответствующим стадии T1-T2, без признаков поражения лимфатических узлов. При наличии данных о прорастании капсулы ЩЖ или обнаружении регионарных метастазов во время хирургического лечения активность терапевтического нуклида увеличивалась до 3,5-3,7 ГБк. Максимальные значения вводимого радиойода (4,0-4,2 ГБк) применялись при сочетании местнораспространенности опухоли с поражением лимфоузлов и уровне ТГ более 30,0 нг/мл.

С целью снижения раздражающего действия  $^{131}\text{I}$  на верхние отделы желудочно-кишечного тракта за 30 минут до проведения процедуры все пациенты принимали per os 15 мл антацидного препарата в жидкой форме (фосфалюгель, алмагель и т.д.). После этого они выпивали водный раствор Na- $^{131}\text{I}$  назначенной активности и переводились на «закрытый» режим

пребывания в стационаре. Дозиметрическое исследование проводилось на третьей сутки после РИТ, а при необходимости оно повторялось и в последующие дни, пока больной не достигал показателя радиоактивного излучения, безопасного для окружающих. Пациентов выводили из «закрытого» режима при снижении мощности дозы излучения на расстоянии 1 м от тела до 20,0 мкЗв/час и менее. В день выписки из стационара им проводилась планарная СВТ в двух проекциях одномоментно, и по ее результатам принималось решение о дальнейшей тактике ведения больных. В спорных случаях дополнительно проводилась ОФЭКТ-КТ.

### ***2.3.3. Супрессивная гормонотерапия***

Препараты L-T4 назначались пациентам обеих групп через 72 часа после РИТ в супрессивной дозировке из расчета 2,2-2,5 мкг/кг массы тела. Поскольку у 15 больных соматический статус был отягощен ишемической болезнью сердца с недостаточностью кровообращения или тахиаритмией, им рекомендовалось постепенное повышение дозировки L-T4, остальным 85 пациентам гормонотерапия начата по бесступенчатой схеме.

Через 6 недель от начала приема супрессивной дозировки L-T4 проводился контроль уровня ТТГ и св. Т4, при этом целевыми значениями супрессии считались: ТТГ 0,05-0,1 мМЕ/л при условии, что уровень св. Т4 не превышает верхнюю границу лабораторной нормы. Если определялся необходимый уровень подавления, данную дозировку L-T4 оставляли неизменной. В случае проведения коррекции далее вновь планировался контроль ТТГ и св. Т4.

### ***2.3.4. Сопроводительная терапия***

Для купирования лучевых побочных эффектов назначалась противоотечная терапия: антигистаминные препараты, такие как супрастин по 1 таблетке кратностью приема 2-3 раза в сутки, в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) - диклофенаком из расчета 50 мг каждые 12 часов. В случаях выраженного отека в области значительного ТО, со вторых суток после радионуклидного лечения применялись пероральные глюкокортикостероидные препараты, как правило, преднизолон в дозировке 20-30 мг в сутки с последующей отменой в течение трех суток.

## **2.4. Оценка ближайших результатов комбинированного лечения**

Мы считали, что пациент достиг ремиссии заболевания, если через год наблюдения по данным УЗИ шеи, КТ ОГК и СВТ с  $^{123}\text{I}$  патологии не было выявлено, уровень базального и стимулированного ТГ оставался менее 2,0 нг/мл при показателях АТ-ТГ в пределах референсных значений.

Сочетанное повышение ТГ и выявление метастатически измененных лимфоузлов по результатам УЗИ и ОФЭКТ-КТ с  $^{123}\text{I}$  свидетельствовало о незавершенной абляции опухолевой ткани, и как следствие этого – регионарном прогрессировании ДРЦЖ.

Биохимическим рецидивом считалось повышение стимулированного ТГ более 2,0 нг/мл при отсутствии патологического включения РФП при СВТ  $^{123}\text{I}$ , а также данных о структурных изменениях по результатам УЗИ шеи, КТ ОГК и ОФЭКТ-КТ.

## 2.5. Методы статистического анализа

Для выполнения статистических расчетов проведен сравнительный анализ основных параметров основной и контрольной групп.

Для статистической обработки результатов выполненного исследования все данные анамнеза, лабораторных и инструментальных методов обследования, а также результаты проведенного лечения были внесены в таблицу Microsoft Excel и обработаны с помощью программ IBM SPSS Statistics 21 и Statistica 2008. С целью оценки влияния факторов на результат лечения использовался однофакторный дисперсионный анализ. Для сравнения между собой качественных характеристик двух выборок пациентов: основной и контрольной групп – применялся критерий согласия Пирсона (критерий  $\chi^2$ ).

Для расчета критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса использовалась формула:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}}, \text{ где}$$

$i$  – номер строки (от 1 до  $r$ ),  $j$  – номер столбца (от 1 до  $c$ ),  $O_{ij}$  – фактическое количество наблюдений в ячейке  $ij$ ,  $E_{ij}$  – ожидаемое число наблюдений в ячейке  $ij$ .

С целью выявления корреляций внутри групп использовался непараметрический анализ с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. С помощью Т-теста проводилось сравнение эффективности лечения в двух исследуемых группах. При этом параметры выборки наблюдений контрольной группы полагались соответствующими теоретическому закону распределения, а данные больных основной группы рассматривались с точки зрения принадлежности выборки этому закону. Достоверными считали различия с вероятностью не менее 95% ( $p < 0,05$ ).

### **ГЛАВА 3. СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГРУППАХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ И ЛУЧЕВОЙ ПОДГОТОВКИ К РАДИКАЛЬНОЙ РАДИОЙОДТЕРАПИИ**

Как было показано в обзоре литературы, не существует единого взгляда на вид хирургического вмешательства на первом этапе лечения ДРЦЖ, особенно при малых размерах опухоли и отсутствии метастазов. Кроме того, операции выполняются как в специализированных онкологических центрах, так и в общей лечебной сети. Вследствие этого в клинической практике наблюдается от 12 до 39% пациентов с большим ТО, которым проведение радионуклидной терапии радикальными активностями  $^{131}\text{I}$  опасно в связи с высоким риском нарастания лучевого отека мягких тканей шеи и развития асфиксии [103]. Традиционной методикой санации ложа ЩЖ в таких случаях является завершающая ТЭ, при которой повышается вероятность формирования осложнений, ухудшающих качество жизни больных [130, 220]. С целью улучшения результатов комбинированного лечения пациентов с ДРЦЖ при значительном ТО в настоящей работе были проанализированы данные пациентов, прошедших низкодозную радиойодабляцию в качестве альтернативы повторной операции перед проведением радикальной РЙТ.

#### **3.1. Анализ результатов обследования и лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы после радиойодабляции сниженными активностями $^{131}\text{I}$ (основная группа)**

В основную группу включены 50 пациентов с верифицированным ДРЦЖ, которым на первом этапе лечения выполнена операция. На

основании медицинской документации после хирургического этапа лечения больным было показано проведение РЙТ. Через 3 недели после начала подготовки к данному лечению всем пациентам выполнена СМТШ, выявившая у них накопление РФП в ложе ЩЖ более 1,0% от счета над всем телом. Повторное оперативное вмешательство не проводилось по причине высокого риска развития анестезиологических осложнений у 13 пациентов и в связи с отказом - в 37 случаях. С целью абляции остаточной тиреоидной ткани всем больным была выполнена терапия сниженными активностями <sup>131</sup>I.

Распределение пациентов основной группы по полу составило 42 женщины (84%) и 8 мужчин (16%). Возраст больных на момент выявления ДРЩЖ варьировал от 14 до 79 лет и составил в среднем  $42 \pm 36,1$  лет.

### *Хирургическое лечение*

Всем пациентам основной группы хирургическое лечение выполнялось в сторонних медицинских учреждениях. Ниже в таблице 6 приведены типы операций, выполненных больным основной группы.

**Таблица 6.** *Виды операций, проведенных пациентам группы со значительным остатком тиреоидной ткани. (ТЭ-тиреоидэктомия, ЛД-лимфодиссекция, ЩЖ-щитовидная железа).*

Объем операции	Основная группа (n=50)	
	Количество пациентов	% от группы
Гемитиреоидэктомия	11	22
Субтотальная резекция ЩЖ	10	20
Субтотальная резекция ЩЖ + ЛД	1	2
ТЭ	17	34
ТЭ+ЛД	11	22

Гемитиреоидэктомия по поводу многоузлового зоба была выполнена в 11 случаях основной группы. Согласно послеоперационным эпикризам, оставшимся 39 пациентам были выполнены операции разного объема: ТЭ,

изолированно или в сочетании с удалением лимфатических узлов и клетчатки шеи – 28 случаев; субтотальная ТЭ как в сочетании с ЛД, так и без нее – 11 больным. Таким образом, объем оперативного вмешательства соответствовал результатам СМТШ (захват РФП  $\geq 1,0\%$ ) только у 11 пациентов из 50, поскольку в этих случаях выполнялась гемитиреоидэктомия и обнаружение значительного ТО было ожидаемо, а у 39 больных (78%) выявлено несоответствие медицинской документации и реального объема операции.

По данным планового гистологического исследования послеоперационного материала в основной группе преобладала папиллярная форма ДРЦЖ – в 40 случаях (80%), а у остальных 10 пациентов (20%) диагностирована фолликулярная карцинома. Мультифокальный рост ДРЦЖ выявлен в 7 случаях (14%), а у 43 больных (86%) опухоль имела солитарный характер.

Распределение пациентов внутри основной группы в зависимости от типа послеоперационных осложнений представлено в таблице 7.

**Таблица 7. Послеоперационные осложнения в основной группе.**

Вид осложнения	Количество пациентов	% от группы
Односторонний паралич голосовой связки	6	12
Двухсторонний парез голосовых связок	1	2
Трахеостомия	1	2
Гипопаратиреоз постоянный	3	6
Гипопаратиреоз постоянный и односторонний постоянный паралич голосовой связки	2	4
Всего	13	26

Согласно данным, приведенным в таблице 7, у 13 пациентов (26%) из группы со значительным ТО уже после первичного хирургического лечения ДРЦЖ были выявлены послеоперационные осложнения. При этом троим из больных с нарушением голосообразования была выполнена гемитиреоидэктомия, что свидетельствует о том, что органосохраняющий тип операции также может приводить к ухудшению качества жизни.

Сводная таблица распределения пациентов основной группы по стадиям заболевания согласно системе TNM AJCC/UICC 2009 года представлена ниже [112].

**Таблица 8.** Распределение больных по стадиям заболевания в основной группе.

T	N	Количество пациентов (n=50)	
		Количество пациентов	% от группы
T1	N0	7	14
	N1	4	8
T2	N0	7	14
	N1	3	6
T3	N0	12	24
	N1	14	28
T4	N0	1	2
	N1	2	4

Согласно приведенным в таблице 8 результатам, в 29 случаях (58%) основной группы изначально была выявлена местнораспространенная форма опухолевого процесса (T3-4), у 16 больных – в сочетании с поражением лимфатических узлов. У оставшегося 21 пациента из 50 установлена стадия T1-2, в том числе у 7 – с регионарными метастазами. Следует отметить, что 7 пациентов относились к группе низкого риска, однако уровень стимулированного ТГ в крови у этих больных превышал 2,0 нг/мл, и поскольку невозможно было дифференцировать тиреоидной или опухолевой

тканью он производится, это явилось показанием к проведению радикальной РЙТ.

У пациентов основной группы интервал между хирургическим лечением и радикальным курсом терапии  $^{131}\text{I}$  составил от 7 месяцев до четырех лет, что в среднем равнялось 17 месяцам  $\pm 8,1$ . Большинству пациентов (58%, n=29) комбинированное лечение ДРЦЖ завершено по прошествии более чем года от операции, поскольку им на промежуточном этапе проводилась РЙТ низкими активностями.

### **Результаты обследования пациентов основной группы перед проведением низкодозной радиойодабляции**

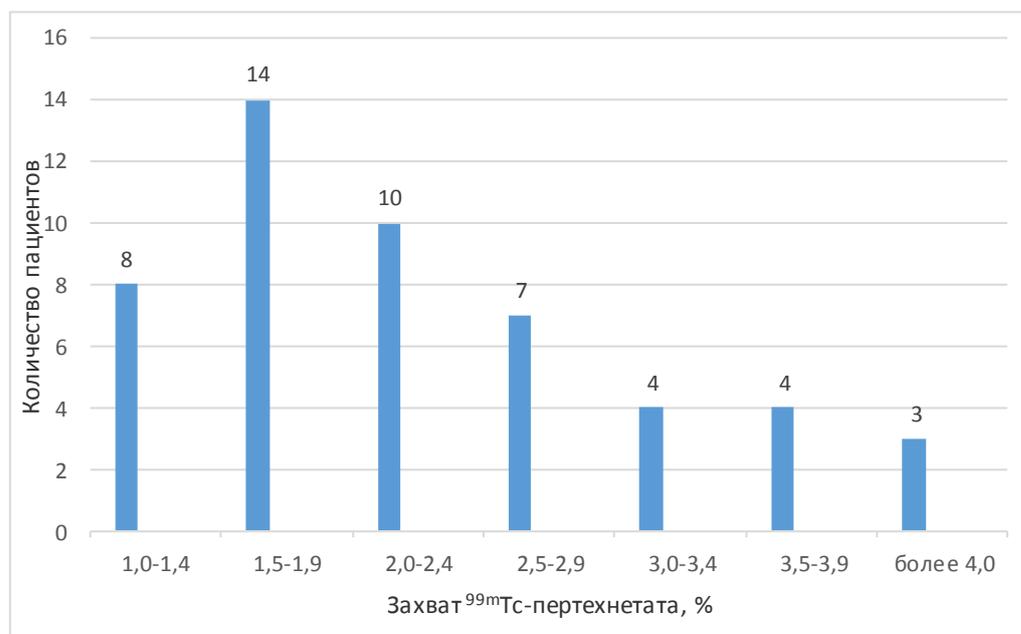
#### ***Данные ультразвукового исследования мягких тканей шеи пациентов основной группы перед низкодозной радиойодабляцией***

С целью выявления остаточной ткани ЩЖ и оценки строения регионарных лимфатических узлов перед первым курсом терапии  $^{131}\text{I}$  всем пациентам основной группы выполнялось УЗИ мягких тканей шеи. В 32 случаях с помощью ультразвукового контроля удалось визуализировать ткань ЩЖ. Выявленный объем резидуальной тиреоидной ткани у этих больных варьировал от 1,0 до 6,1 мл и составил в среднем  $3,8 \pm 1,1$  мл. У 18 пациентов при сонографии не определялось дополнительных объемных образований в ложе ЩЖ, однако по данным СМТШ в указанных случаях был выявлен значительный ТО. У 14 из этих больных ультразвуковое сканирование проводилось в первые три месяца после хирургического этапа лечения и, вероятнее всего, послеоперационный отек мягких тканей шеи затруднял визуализацию исследуемой области. Таким образом, УЗИ является недостаточно информативным методом определения значительного ТО в раннем послеоперационном периоде.

В исследуемой группе в 12 случаях (24%) по данным УЗИ перед низкодозной радиойодабляцией визуализировались лимфатические узлы, увеличенные до 13-16 мм в максимальном измерении бобовидной или удлинненно-эллипсоидной формы, с четкой корково-мозговой дифференцировкой, что было расценено как признаки неспецифической реактивной гиперплазии.

### ***Результаты сцинтиграфии мягких тканей шеи с $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом***

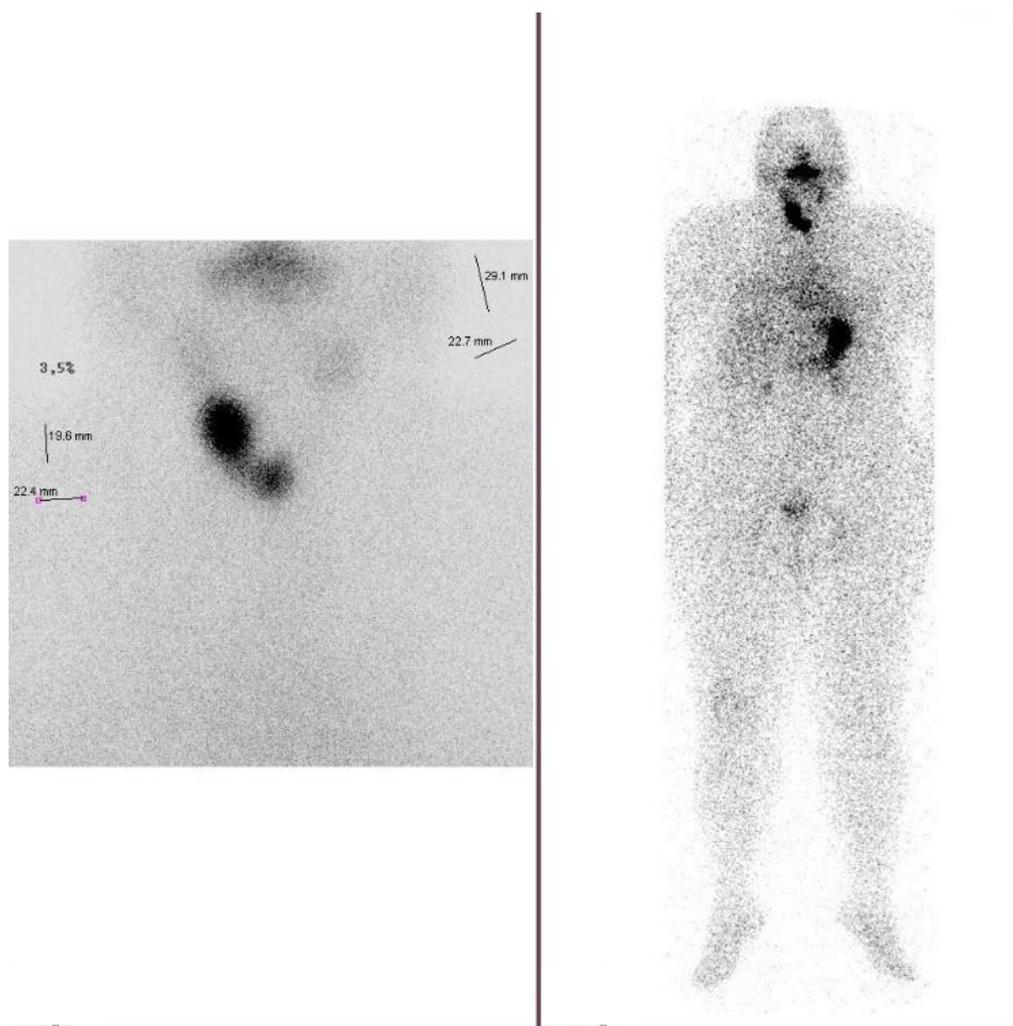
В настоящем исследовании признаком наличия значительного ТО после хирургического лечения ДРЦЖ считалось накопление РФП более 1,0% от счета над всем телом. У пациентов основной группы перед проведением низкодозной РЙТ фиксация  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата варьировала в диапазоне от 1,0% до 5,8%, и составила в среднем  $1,9 \pm 0,8\%$ . С целью исследования данного параметра больные со значительным ТО были распределены на 7 категорий в зависимости от накопления РФП с шагом 0,5%, как это показано на рисунке 3.



***Рисунок 3. Результаты сцинтиграфии мягких тканей шеи у больных основной группы перед низкодозной радиойодабляцией.***

Как видно из данных, представленных на рисунке 3, у 22 пациентов накопление в ложе ЩЖ варьировало от 1% до 1,9%, что функционально соответствует целой доле, а в 56% случаев (n=28) уровень фиксации  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата превышал 2% от счета над всем телом, что является нижней границей нормы для пациентов с неудаленной ЩЖ в состоянии эутиреоза.

В 16 случаях (32%) накопление радиометки определялось в виде солитарного очага. У остальных 34 больных (68%) фиксация РФП при СМТШ визуализировалась на сцинтиграмме в виде нескольких очагов, как показано на рисунке 4. В этом случае накопление РФП в них суммировалось с целью получения общего захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата от счета над всем телом.



**Рисунок 4.** СМТШ пациента основной группы с несколькими очагами захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата. (СМТШ-сцинтиграфия мягких тканей шеи).

Для исследования взаимосвязи уровня стимулированного ТТГ и полученных результатов при УЗ-сканировании и СМТШ перед радиойодабляцией низкими активностями данные пациентов основной группы сведены в таблицу 9.

**Таблица 9.** *Функциональная активность резидуальной тиреоидной ткани при СМТШ в сравнении с данными УЗИ и уровнем ТТГ у пациентов основной группы перед низкодозной радиойодабляцией. (СМТШ-сцинтиграфия мягких тканей шеи, ТТГ-тиреотропный гормон, ТО-тиреоидный остаток).*

Данные УЗИ	Кол-во пациентов	СМТШ, %	Стимулированный ТТГ, мМЕ/л
ТО не визуализируется при УЗИ (n=18)	3	1,0–1,4	2,0–68,0
	7	1,5–1,9	0,2–55,6
	4	2,0–2,4	14,0–84,8
	1	2,5–2,9	94,0
	2	3,0–3,4	0,2–16,8
При УЗИ визуализируется ТО (n=32)	5	1,0–1,4	24,0–48,0
	6	1,5–1,9	4,4–53,9
	6	2,0–2,4	4,3–89,6
	4	2,5–2,9	9,7–16,8
	4	3,0–3,4	22,0–82,4
	4	3,5–4,0	1,7–79,5
	3	Более 4,0	1,1–14,2

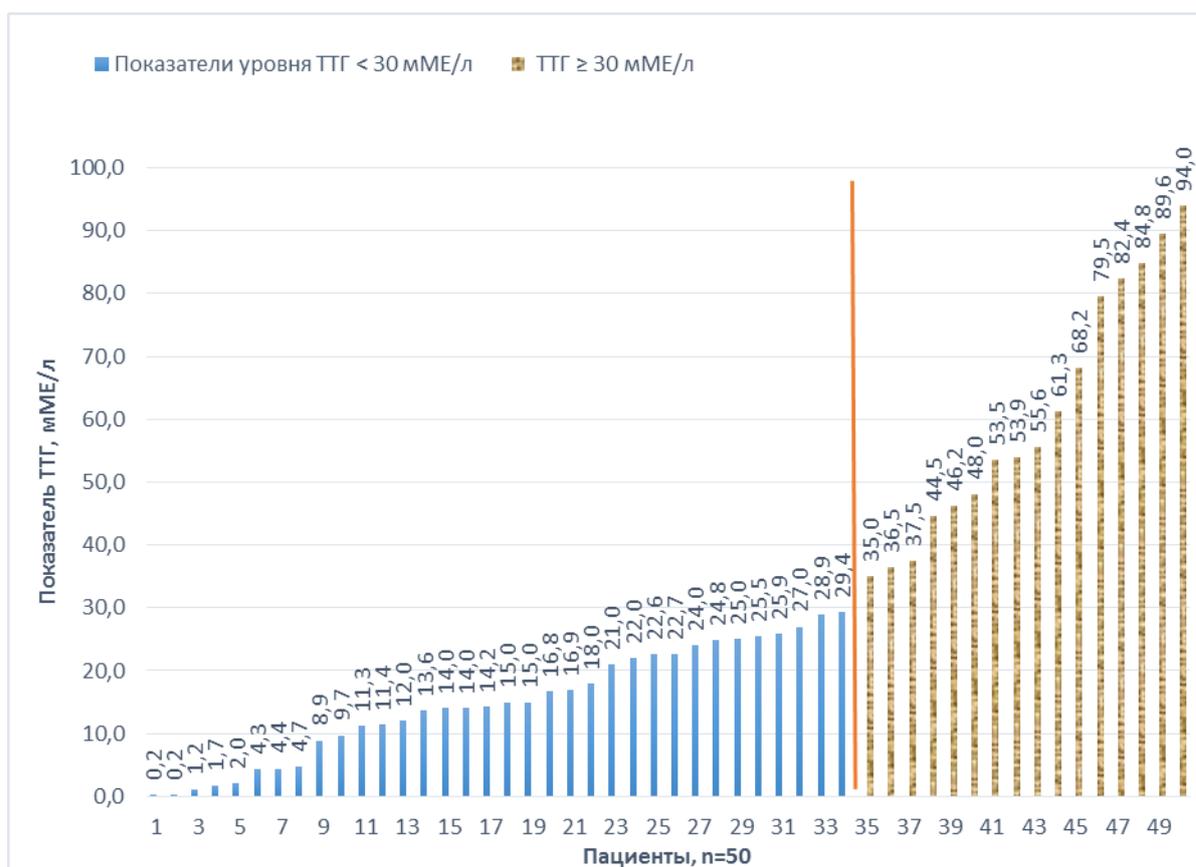
Согласно данным приведенным в таблице 9, не существует линейной зависимости между захватом РФП при СМТШ и вероятностью обнаружения значительного ТО с помощью УЗИ. В основной группе с помощью статистического анализа с применением критерия Спирмена была обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между показателем уровня ТТГ и накоплением РФП при СМТШ:  $r = -0,78$  при  $p < 0,05$ . Из этого

следует, что имеется зависимость между величиной ТО по СМТШ и уровнем ТТГ: чем больше накопление радиометки при СМТШ, тем меньше уровень ТТГ.

### ***Оценка уровней биохимических маркеров пациентов основной группы перед проведением низкодозной радиойодобласти***

Не ранее чем через 3 недели от начала подготовки к терапии  $^{131}\text{I}$  сниженными активностями у всех пациентов основной группы проводился контроль ТТГ, ТГ и АТ-ТГ.

Ниже на рисунке 5 приведено распределение пациентов группы со значительным ТО по уровню ТТГ перед низкодозной РЙТ.

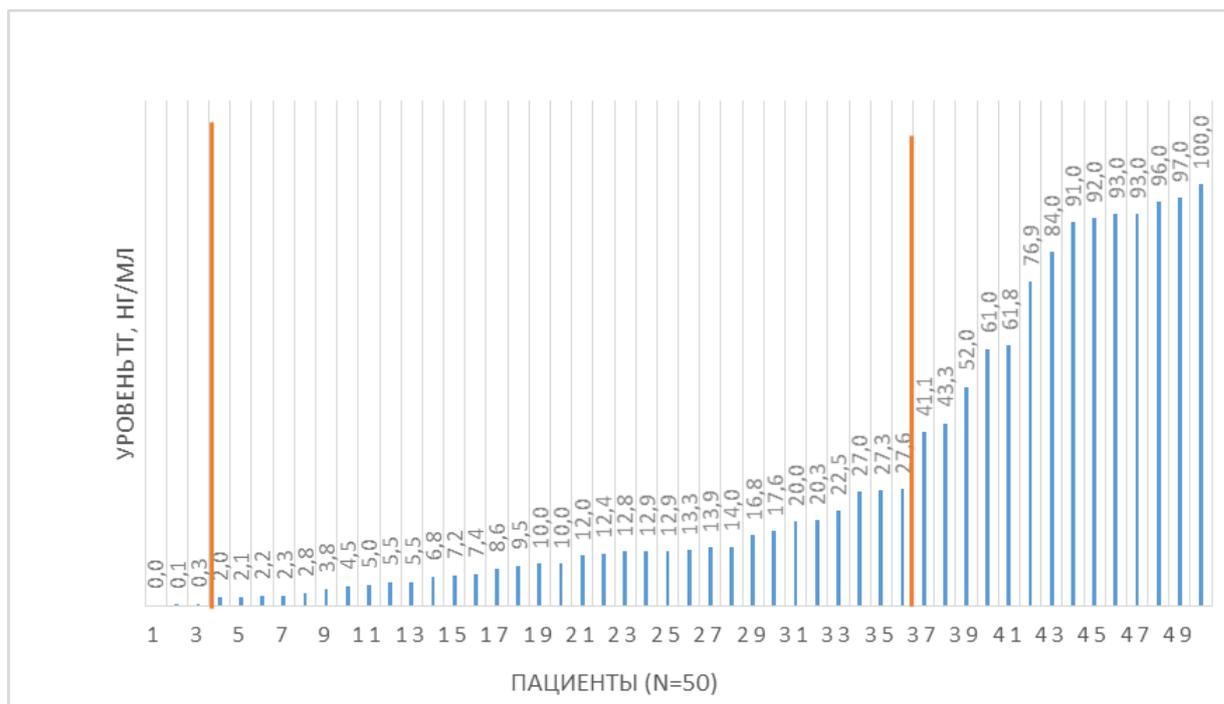


***Рисунок 5.*** Уровень ТТГ больных основной группы на фоне четырехнедельной отмены L-T4 и безйодовой диеты перед низкодозной радиойодобластицей. (L-T4-левотироксин, ТТГ-тиреотропный гормон).

Как следует из рисунка 5, у пациентов основной группы перед проведением низкодозной РЙТ уровень ТТГ варьировал в пределах от 0,2 до 94,0 мМЕ/л, и составил в среднем  $23,1 \pm 18,5$  мМЕ/л. Только у 16 больных (32%) указанный параметр превысил предел 30,0 мМЕ/л. В остальных 34 случаях (68%) показатели ТТГ не достигли рекомендуемых значений в силу большого объема функционирующего ТО, который продуцировал L-T4 и не позволял развиваться глубокому гипотиреозу. Согласно результатам проведенного анализа по критерию Спирмена выявлена положительная корреляция между уровнем ТТГ менее 30 мМЕ/л и наличием значительного ТО:  $r=0,6$  при  $p<0,05$ . Отсюда можно сделать вывод, что ТТГ является достаточно достоверным признаком большого объема функционирующей тиреоидной ткани.

В обзоре литературы обсуждались данные, согласно которым уровень ТГ менее 2,0 нг/мл свидетельствует о минимальном количестве ткани ЩЖ вплоть до ее отсутствия, показатель от 30 до 100 нг/мл наиболее вероятно говорит о большом ТО, а значения более 100 нг/мл – о наличии отдаленных метастазов ДРЩЖ. В нашем исследовании все пациенты разделены по параметру ТГ на три категории, как это представлено на рисунке 6 [107, 203, 207].

У пациентов основной группы перед проведением терапии 131I низкими активностями уровень ТГ варьировал в пределах от 0 до 100,0 нг/мл, и составил в среднем  $12,9 \pm 18,5$  нг/мл. У 46 больных со значительным ТО его показатели были более 2,0 нг/мл, что можно связать с наличием у них функционирующей тиреоидной ткани.



**Рисунок 6.** Показатели ТГ у больных со значительным ТО перед низкодозной РЙТ. (ТГ-тиреоглобулин, ТО-тиреоидный остаток, РЙТ-радиоiodтерапия).

У четверых пациентов показатель ТГ менее 2,0 нг/мл, при уровне АТ-ТГ в рамках референсных значений. Однако по результатам СМТШ и СВТ у этих больных было выявлено накопление РФП в проекции ложа ЩЖ, что свидетельствует о наличии у них функционирующей ткани ЩЖ. Таким образом, низкие показатели ТГ нельзя рассматривать в качестве достоверного предиктора отсутствия значительного ТО.

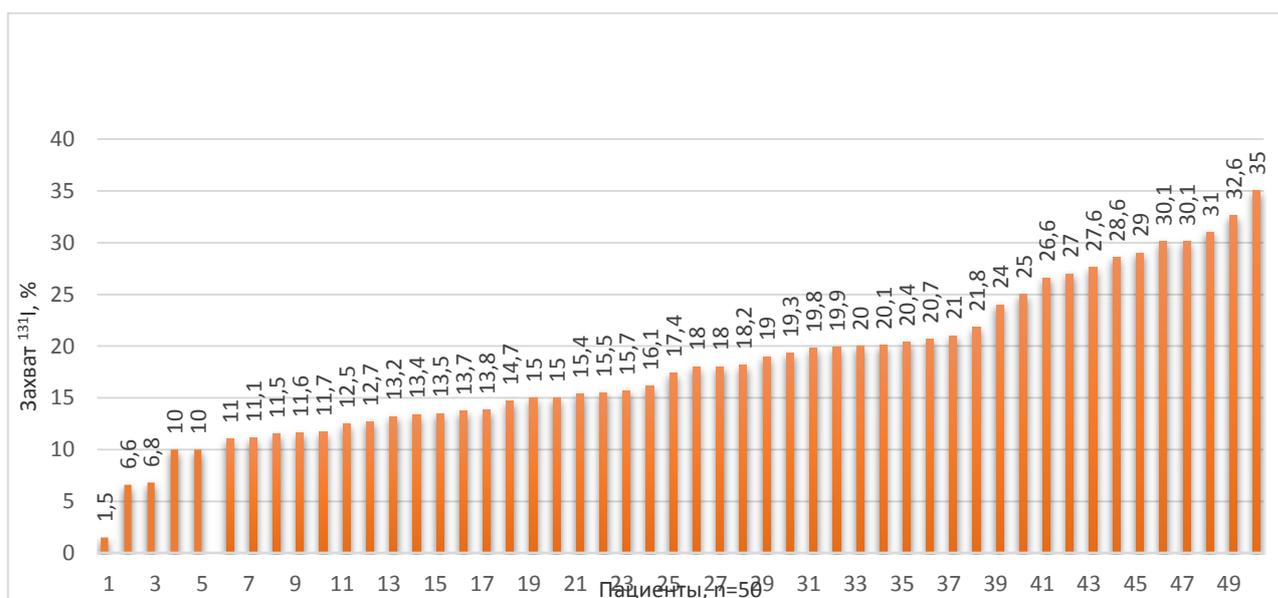
Параметр АТ-ТГ рассматривался с учетом уровня ТГ, так как только в совокупности они свидетельствуют о наличии функционирующей резидуальной тиреоидной ткани. Перед проведением низкодозной РЙТ уровень АТ-ТГ у пациентов основной группы варьировал в пределах от 0,0 до 115,0 МЕ/мл, и составил в среднем  $48 \pm 27,1$  мл. У 32 пациентов (64%) показатели АТ-ТГ были ниже 60,0 МЕ/мл. Из них только у одного больного значение ТГ было меньше 2,0 нг/мл. У 18 пациентов (36%) уровень АТ-ТГ

был выше референсных значений. Однако только в 9 случаях это сочеталось с повышенными значениями ТГ в диапазоне от 2,1 до 61,0 нг/мл.

***Низкодозная радиойодобляция и данные посттерапевтической планарной сцинтиграфии всего тела с  $^{131}\text{I}$  у больных основной группы***

Низкодозная РЙТ всем пациентам со значительным ТО проводилась активностями  $^{131}\text{I}$  в диапазоне 1,2–2,2 ГБк. Терапевтическая активность РФП рассчитывалась каждому больному с учетом захвата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата при СМТШ.  $^{131}\text{I}$  активностью 1,2 ГБк был назначен 28 пациентам (56%) основной группы с наибольшим ТО по данным СМТШ: накопление радиометки  $\geq 2,0\%$ . Для достижения большей эффективности лечения 22 больным (44%) с захватом радиометки при СМТШ 1,0–2,0% была назначена активность  $\text{I}^{131}$  в диапазоне 1,3–2,2 ГБк.

Планарная СВТ с  $^{131}\text{I}$  выполнялась всем пациентам группы спустя 3-5 суток после проведения низкодозной РЙТ с целью оценки локализации и интенсивности фиксации РФП. Ниже на рисунке 7 представлено распределение больных данной группы по параметру накопления  $^{131}\text{I}$  в проекции шеи.



***Рисунок 7. Распределение пациентов основной группы по результатам СВТ после проведения низкодозной РЙТ. (СВТ-сцинтиграфия всего тела, РЙТ-радиойодтерапия).***

Согласно данным, представленным на рисунке 7, интенсивность фиксации радиометки в проекции ложа ЩЖ варьировала в диапазоне 1,5–35% от счета над всем телом, и составила  $18,4 \pm 6,2$ . При этом только у троих пациентов накопление  $^{131}\text{I}$  было менее 10%. Далее нами проведено сравнение результатов УЗИ и радионуклидных исследований, как это показано в таблице 10.

**Таблица 10.** Функциональная активность ТО при СМТШ и планарной СВТ в сравнении с данными УЗИ у пациентов основной группы перед низкодозной РЙТ. (ТО-тиреоидный остаток, СМТШ-сцинтиграфия мягких тканей шеи; СВТ-сцинтиграфия всего тела, РЙТ-радиойодтерапия).

Данные УЗИ	Кол-во пациентов	СМТШ, %	СВТ, %
ТО не визуализируется при УЗИ (n=18)	3	1,0–1,4	10,0–11,6
	3	1,5–1,9	1,5–6,8
	4	1,5–1,9	10,0–35,0
	4	2,0–2,4	10,0–29,0
	1	2,5–2,9	18,2
	2	3,0–3,4	13,7–28,6
При УЗИ визуализируется ТО (n=32)	5	1,0–1,4	11,7–13,1
	6	1,5–1,9	11,1–32,6
	6	2,0–2,4	13,4–25,0
	4	2,5–2,9	15,0–20,4
	4	3,0–3,4	13,2–27,0
	4	3,5–4,0	17,4–30,1
	3	Более 4,0	15,0–27,6

Как видно из таблицы 10, у всех пациентов при СМТШ и СВТ с  $^{131}\text{I}$  было выявлено накопление радиометки в ТО, которое только в 64% подтверждалось данными УЗИ. Таким образом, можно заключить, что с

помощью УЗ-сканирования нельзя достоверно говорить о наличии или отсутствии остаточной тиреоидной ткани. При проведении корреляционного анализа не выявлено зависимости между показателями захвата РФП при СМТШ и СВТ с  $^{131}\text{I}$  ( $r=0,31$ ).

***Побочные явления после низкодозной РЙТ у пациентов основной группы***

Осложнения после РЙТ встречаются редко, как правило, имеют временный характер и не влияют на план дальнейшего лечения пациента. Ниже в таблице 11 представлены побочные явления у больных основной группы после лечения  $^{131}\text{I}$  низкими активностями.

***Таблица 11. Побочные явления после низкодозной радиойодабляции у пациентов основной группы.***

Вид осложнения	Основная группа (n=50)	
	Количество пациентов	% от группы
Без осложнений	33	66
Отек шеи	11	22
Отек слюнных желез	6	12

После проведения низкодозной РЙТ большинство пациентов из основной группы жалоб не предъявили. У 11 больных на 1–2 сутки после введения  $^{131}\text{I}$  развился отек мягких тканей шеи, а у 6 – появились отечность и болезненность слюнных желез. Для купирования лучевых побочных эффектов назначались антигистаминные препараты в сочетании с НПВС, как было ранее описано в главе «Клинический материал и методы исследований». Только в 7 случаях из 11 наблюдался выраженный отек в области значительного ТО, поэтому со вторых суток после радионуклидного лечения терапия дополнена пероральными глюкокортикостероидами. Во всех случаях указанные побочные явления носили преходящий характер и не

возобновлялись в течение всего периода наблюдения настоящего исследования.

Отметим, что у 11 пациентов после радиойодобласти активности 1,6-2,2 ГБк наблюдался транзиторный отек шеи. При СМТШ и СВТ у этих больных была выявлена фиксация РФП в виде солитарного очага: более 1,8% и более 12,7% от счета над всем телом соответственно. Кроме того, данное накопление радиометки было при обоих исследованиях расположено в проекции ложа ЩЖ близко к срединной линии шеи. У больных с аналогичными значениями накопления РФП при СМТШ и СВТ, полученными при суммировании показателей от нескольких очагов, подобных побочных явлений не наблюдалось. Таким образом, можно сделать вывод, что накопление радиометки при СМТШ  $>1,8\%$  в виде солитарного очага является показанием к проведению низкодозной РЙТ максимальной активностью 1,2 ГБк.

### **Результаты обследования пациентов основной группы перед радикальной РЙТ**

Всем пациентам основной группы был рекомендован курс радикальной РЙТ, так как по данным первой посттерапевтической сцинтиграфии радиоактивный йод в наибольшей степени захватывался значительным ТО. Кроме того, вследствие эффекта перераспределения сниженных лечебных активностей РФП могло оказаться недостаточно для терапии остаточной опухолевой ткани. Следующий этап РЙТ проводился через 4-6 месяцев после низкодозного этапа лечения. Указанный временной промежуток был обусловлен длительностью периода оглушения остаточной тиреоидной и опухолевой тканей, а также соблюдением четырехнедельного периода подготовки пациентов к лечению [79, 204].

***Данные ультразвукового исследования мягких тканей шеи пациентов основной группы перед радикальной РЙТ***

Всем пациентам основной группы перед проведением радикальной РЙТ выполнялась сонография, результаты которой представлены в таблице 12.

***Таблица 12. Результаты УЗИ мягких тканей шеи перед радикальной РЙТ у больных основной группы. (ТО-тиреоидный остаток, РЙТ-радиойодтерапия).***

Результат УЗИ	Основная группа (n=50)	
	Перед радикальной РЙТ (Количество пациентов)	% от группы
при УЗИ ТО визуализируется	24	48
ТО не визуализируется при УЗИ	26	52

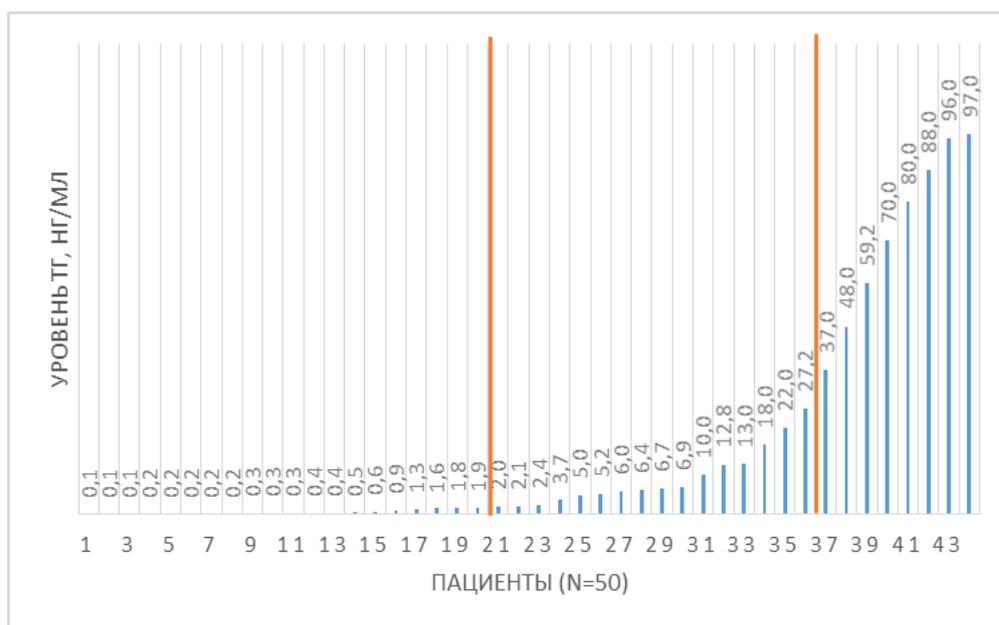
Перед радикальной РЙТ по результатам УЗИ мягких тканей шеи у 24 пациентов визуализировался ТО объемом от 0,3 до 1,1 мл, в среднем  $0,7 \pm 0,28$ . Результаты ультразвукового сканирования сопоставлялись с данными СВТ после радикальной РЙТ: из 24 случаев выявлено накопление  $^{131}\text{I}$  в ложе ЩЖ только у 14 больных. У троих пациентов основной группы с помощью ультразвукового контроля определялись единичные увеличенные до 11-16 мм лимфатические узлы без кальцинатов и других признаков очевидного метастатического поражения.

***Оценка уровней биохимических маркеров пациентов основной группы перед радикальной РЙТ***

Всем больным основной группы измерение значений ТТГ выполнялось не ранее чем за неделю перед проведением радикальной РЙТ. У 49 пациентов уровень ТТГ варьировал в пределах от 30,0 до 120,0 мМЕ/л, что свидетельствовало о том, что в этих случаях препараты L-T4 были отменены

вовремя. Кроме того, повышение значений ТТГ у 34 пациентов по сравнению с их уровнем перед низкодозной РЙТ косвенно свидетельствовало о состоявшейся элиминации значительного ТО после первого этапа лучевого лечения. У одного больного ТТГ был менее 1,0 мМЕ/л, при том, что показатель св. Т4 был ниже определяемой границы нормы. Аналогичная клиническая картина наблюдалась у данного пациента перед проведением низкодозной РЙТ. Вероятнее всего, описанную ситуацию можно объяснить резистентностью клеток аденогипофиза к снижению концентрации L-Т4 в плазме крови на фоне правильной подготовки к терапии  $^{131}\text{I}$  [68].

Ниже на рисунке 8 представлены значения ТГ у пациентов основной группы перед радикальной РЙТ с учетом выбранных пороговых значений.



**Рисунок 8.** Показатели ТГ у больных основной группы перед радикальной РЙТ. (ТГ-тиреоглобулин, РЙТ-радиоiodотерапия).

У пациентов основной группы перед проведением терапии  $^{131}\text{I}$  уровень ТГ варьировал в пределах от 0 до 100,0 нг/мл, и составил в среднем  $5,0 \pm 27,4$  нг/мл. При этом у 27 пациентов (54%) значение ТГ было менее 2,0 нг/мл. Отметим, что перед низкодозной РЙТ только у четверых больных показатели ТГ были менее 2,0 нг/мл, причем в двух случаях – перед обоими курсами

радионуклидного лечения. У двух других пациентов показатели ТГ повысились с 2,0 до 22,0 нг/мл и с 0,3 до 10,0 нг/мл соответственно при том, что значения АТ-ТГ оставались в референсных пределах. Так как по результатам СВТ после второго курса РЙТ у них не было обнаружено патологического захвата РФП и показатель стимулированного ТГ через год опустился ниже 2,0 нг/мл, уровень ТГ после низкодозной РЙТ, вероятнее всего, вырос вследствие распада тиреоцитов под действием  $^{131}\text{I}$ , поскольку между двумя курсами лучевого лечения прошло только 4 месяца.

После абляции значительного ТО наличие ТГ в плазме крови пациента может свидетельствовать как о функционирующей тиреоидной ткани, так и о метастазах ДРЦЖ. Однако результаты лечения больных основной группы не позволяют выделить пороговых для данного онкомаркера, за пределами которого можно со статистической достоверностью говорить о наличии метастазов ДРЦЖ. Так, например, из 54% пациентов ( $n=27$ ) с уровнем стимулированного  $\text{TГ} \leq 2,0$  нг/мл в четырех случаях по данным посттерапевтической СВТ выявлены метастазы в лимфатических узлах, и по результатам обследования через год после завершения комбинированного лечения: у 20 больных была достигнута ремиссия заболевания, а у троих – определялся маркерный рецидив ДРЦЖ.

Перед проведением радикальной РЙТ уровень АТ-ТГ у пациентов основной группы варьировал в пределах от 0,0 до 197,0 МЕ/мл и составил в среднем  $51 \pm 26$  МЕ/мл. Указанный параметр определялся выше 60 МЕ/мл у тех же 18 пациентов (36%), что и перед низкодозной РЙТ. Это объясняется тем, что между двумя курсами лечения  $^{131}\text{I}$  временной промежуток не превышал года, а по данным различных авторов комплексы АТ-ТГ могут циркулировать в плазме крови до трех лет от первой терапии радиоактивным йодом [15, 33, 55].

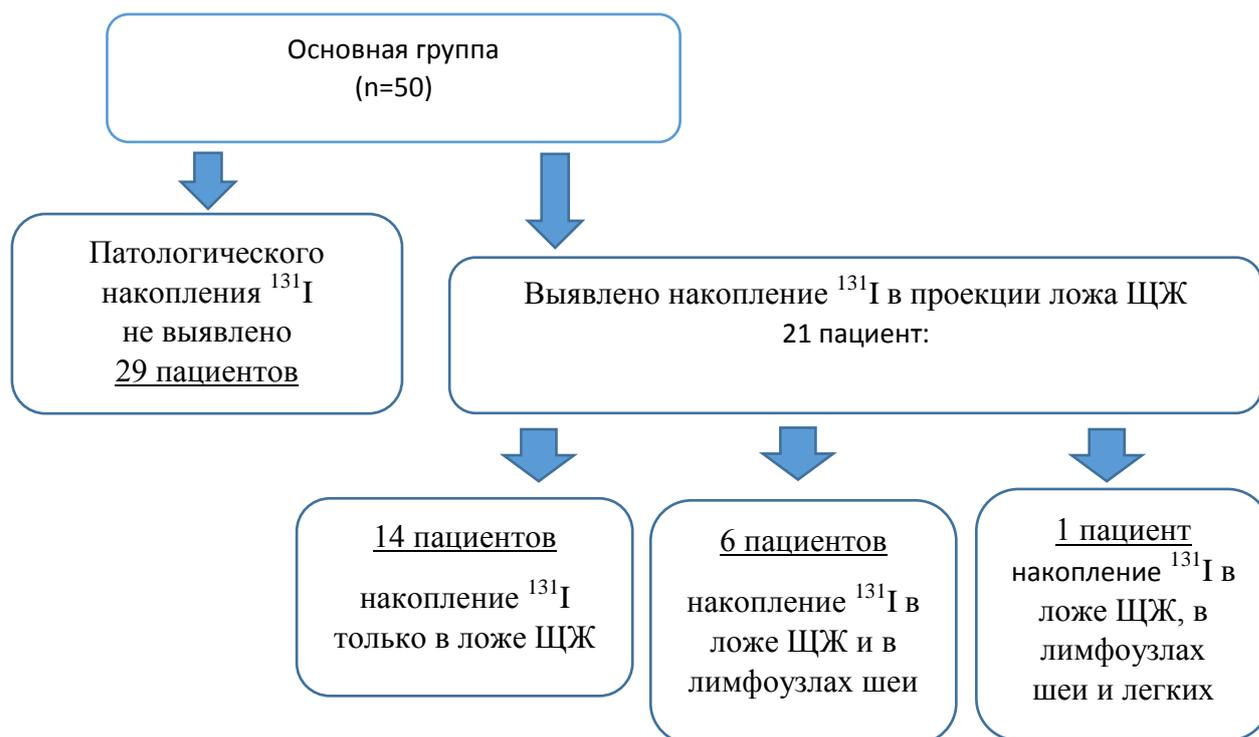
У оставшихся 32 пациентов АТ-ТГ не превышали нормативных значений, из них в 15 случаях это сочеталось с неопределяемым уровнем ТГ

[7, 10]. Согласно данным стимуляционного теста и обследования, через год после комбинированного лечения все 15 пациентов находились в состоянии ремиссии ДРЦЖ. Таким образом, можно утверждать, что показатели АТ-ТГ в пределах референсных значений в сочетании с показателем ТГ менее 2,0 нг/мл перед радикальной РЙТ являются предикторами полноценной абляции тиреоидной и отсутствие опухолевой тканей.

***Радикальная РЙТ и результаты посттерапевтической планарной сцинтиграфии всего тела пациентов основной группы***

При проведении радикальной РЙТ в основной группе активность  $^{131}\text{I}$  рассчитывалась в зависимости от стадии заболевания, результатов УЗИ и уровней биохимических маркеров на основании результатов ранее проведенных исследований [64, 69]. Радиойод активностью в диапазоне 3,0–3,2 ГБк был введен 15 пациентам со стадиями T1N0 и T2N0, у которых значения ТГ были менее 2,0 нг/мл и АТ-ТГ – менее 60 МЕ/мл, а также не было выявлено патологии в мягких тканях шеи по результатам УЗИ.  $^{131}\text{I}$  активностью 3,5–3,7 ГБк получили 30 больных со стадиями T1N1, T2N0, T3N0-1. При этом учитывались следующиеотягчающие факторы: показатели ТГ 2,0–100,0 нг/мл, наличие визуализируемой тиреоидной ткани или лимфаденопатии (ЛАП) по результатам ультразвукового сканирования. Пяти пациентам со стадиями T3-4N0-1 проведено лечение активностью терапевтического нуклида от 4,0 до 4,2 ГБк, так как в этих случаях были зафиксированы значения ТГ более 30,0 нг/мл.

После радикальной РЙТ на 3-4 сутки всем пациентам основной группы была выполнена планарная СВТ, по результатам которой определялся дальнейший план ведения больных. Ниже на рисунке 9 представлено распределение пациентов основной группы по локализации накопления радиометки на посттерапевтическом скане после радикальной РЙТ.



**Рисунок 9.** Результаты посттерапевтического сканирования пациентов основной группы после проведения радикальной РЙТ. (ЩЖ-цитовидная железа, РЙТ-радиоiodтерапия).

Из данных рисунка 9 следует, что у большинства пациентов основной группы (58%) по результатам радикальной РЙТ произошла полная абляция тиреоидной ткани.

Больным с частичной абляцией, у которых было выявлено изолированное накопление  $^{131}\text{I}$  в ложе ЩЖ ( $n=14$ ) менее 10% от счета над всем телом, и тем, у кого патологических очагов накопления РФП не обнаружено ( $n=29$ ), рекомендовалось динамическое наблюдение и тест с эндогенной стимуляцией ТТГ по прошествии 9–12 месяцев после окончания лечения.

Впервые после радикальной РЙТ выявлены регионарные метастазы в 7 случаях (14%) из 50, в одном из которых они сочетались с очаговым поражением легких, что было подтверждено и результатами ОФЭКТ-КТ. По данным УЗИ, как перед первым, так и перед вторым этапами радионуклидного лечения изменений в лимфоузлах не выявлялось.

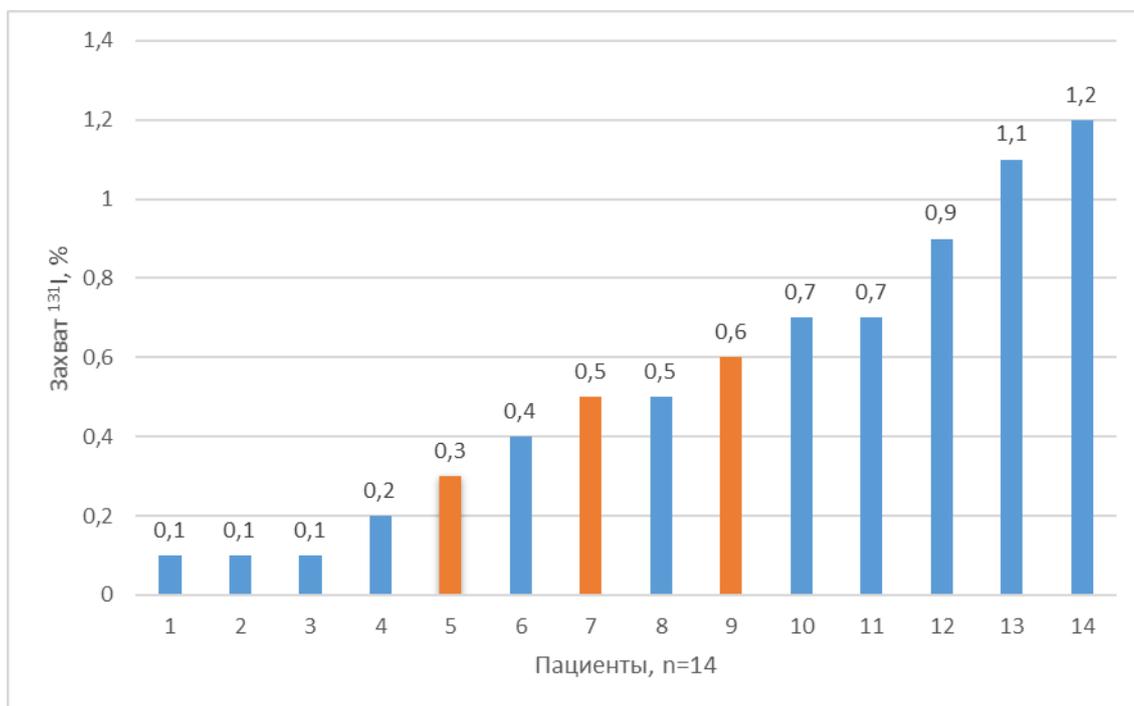
Указанным 7 пациентам было рекомендовано пройти повторное лечение. Двое больных направлены на операцию, поскольку у них определялись кальцинированные лимфоузлы (рисунок 10). В оставшихся пяти случаях накопление  $^{131}\text{I}$  соответствовало лимфатическим узлам без признаков структурных изменений, учитывая результаты проведенного нами ранее исследования, им решено провести повторный курс РЙТ [29].



**Рисунок 10.** Накопление  $^{131}\text{I}$  в паратрахеальном лимфатическом узле справа у пациента основной группы после радикальной РЙТ. (Стрелка указывает на кальцинированный лимфатический узел, накапливающий радиоактивный йод). (РЙТ-радиойодтерапия).

По результатам планарной СВТ, у одного пациента основной группы обнаружены метастазы в легкие, ранее не диагностированные. После рестадирования заболевания больному было проведено еще четыре курса РЙТ.

У 14 пациентов после введения лечебных активностей  $^{131}\text{I}$  сохранилось накопление РФП в проекции ложа ЩЖ, что отражено на рисунке 11.



**Рисунок 11.** Накопление  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ у пациентов основной группы после проведения радикальной РЙТ. (ЩЖ-щитовидная железа, РЙТ-радиоiodтерапия).

Согласно представленным данным, накопление радиометки у рассматриваемых пациентов варьировало в диапазоне 0,1–1,2%. При ретроспективном анализе результатов обследования указанных 11 больных получено, что во всех случаях накопление РФП при СМТШ было  $\geq 1,8\%$  (ДИ 95% [1,9; 3,2]), с показателем ТТГ перед низкодозной РЙТ менее 30 мМЕ/л (ДИ 95% [0,2; 29,5]), а после низкодозной РЙТ фиксация радиометки в проекции ложа ЩЖ определялась  $\geq 12,7\%$  (ДИ 95% [13,2; 35,0]). Поскольку у данных пациентов не произошла полная абляция ТО после низкодозной РЙТ, вероятнее всего, в совокупности эти показатели могут быть рассмотрены как уточненные критерии снижения эффективности радикальной РЙТ, при выявлении которых требуется радионуклидная или хирургическая санация ложа ЩЖ.

### ***Побочные эффекты у пациентов основной группы после радикальной РЙТ***

В таблице 13 представлены осложнения у пациентов основной группы после лечения высокими активностями  $^{131}\text{I}$ .

**Таблица 13.** Осложнения после радикальной РЙТ у пациентов основной группы. (РЙТ-радиойодтерапия).

Вид осложнения	Основная группа (n=50)	
	Количество пациентов	% от группы
Без осложнений	43	86
Транзиторный отек шеи	2	4
Транзиторный отек слюнных желез	5	10

Только в 7 случаях из 50 после проведения радионуклидной терапии выявлены побочные эффекты. По прошествии 1-2 суток после введения  $^{131}\text{I}$  у двух больных отмечался отек мягких тканей шеи и у пяти – транзиторная отечность и болезненность слюнных желез. После проведения сочетанной терапии антигистаминными препаратами и НПВС указанные лучевые реакции регрессировали. Уменьшение количества жалоб на отек мягких тканей шеи объясняется тем, что больные основной группы ранее прошли низкодозную РЙТ, вследствие чего произошла абляция функционирующей тиреоидной ткани. Следует отметить, что сиалоаденит после радикальной РЙТ наблюдался с аналогичной частотой – 10%, после низкодозной – 12%, в силу малой выборки наблюдений можно расценить, как недостоверное различие.

### ***Результаты комбинированного лечения пациентов основной группы***

Ближайшие результаты комбинированного лечения больных ДРЦЖ в основной группе нами оценены на основании данных посттерапевтической

СВТ после радикальной РЙТ, а также по итогам обследования через год после нее.

7 пациентов не были включены в динамическое наблюдение, поскольку у них после радикальной терапии  $^{131}\text{I}$  были выявлены и подтверждены данными ОФЭКТ-КТ регионарные метастазы, а в одном случае их сочетание с поражением легких. В 35 случаях из 50 через год наблюдения не было зафиксировано патологических образований при СВТ с  $^{123}\text{I}$  и УЗ-контроле мягких тканей шеи, а показатель стимулированного ТГ не превысил 2,0 нг/мл в сочетании с уровнем АТ-ТГ в пределах нормальных значений, что было расценено как полная абляция ТО и возможных регионарных метастазов. У пяти больных основной группы на фоне отмены L-T4 было выявлено изолированное повышение ТГ в диапазоне от 5,8 до 32,9 нг/мл без патологической фиксации РФП при СВТ с  $^{123}\text{I}$  или обнаружения измененных лимфатических узлов при УЗИ шеи, что соответствовало маркерному рецидиву. В трех случаях из 43 наблюдений по результатам стимуляционного теста обнаружено сочетанное повышение уровня ТГ и накопление в проекции ложа ЩЖ  $^{123}\text{I}$ , что согласно данным ОФЭКТ-КТ соответствовало йодпозитивным метастазами ДРЩЖ в лимфатических узлах шеи.

В течение первого года после окончания комбинированного лечения уровень ТТГ (0,05–0,1 мМЕ/л) поддерживался с помощью приема per os препаратов L-T4. Из 43 больных у 7 значения ТТГ варьировали в диапазоне от 0,2 до 2,1 мМЕ/л, что свидетельствовало о нарушении супрессивного режима. Необходимо отметить, что в двух случаях из указанных 7 в дальнейшем выявлен рецидив, о котором свидетельствовало повышение значений ТГ до 5,9 нг/мл и 32,9 нг/мл соответственно.

Пациенты основной группы разделены в зависимости от результатов обследования перед низкодозной и радикальной РЙТ и исхода лечения, что представлено в таблицах 14, 15, 16, 17.

**Таблица 14.** Характеристика пациентов основной группы, у которых перед радикальной РЙТ уровень ТГ был менее 2,0 нг/мл и по данным СВТ после нее не определялось патологического накопления  $^{131}\text{I}$  (РЙТ – радиойодтерапия, ТГ-тиреоглобулин, СВТ-сцинтиграфия всего тела, СМТШ-сцинтиграфия мягких тканей шеи, ЛАП-лимфаденопатия, ТО-тиреоидный остаток, М – среднее значение [max – максимальное значение; min - минимальное значение]).

0% $^{131}\text{I}$ , ТГ<2,0 (n=15)		
	Ремиссия М [max;min]	Продолженный рост опухоли в лимфоузлах шеи
	n=13 (87%)	n= 2 (13%)
Захват РФП при СМТШ, %	1,7 [1,0;3,7]	[3,6;3,7]
ТГ перед низкодозной РЙТ, нг/мл	17,5 [0,1;61,8]	[10,0;27,0]
Количество пациентов, у которых при УЗИ перед низкодозной РЙТ выявлены ТО или ЛАП	ТО-6(46%) ЛАП-1 (7%)	ТО-2 (100%)
Накопление $^{131}\text{I}$ после низкодозной РЙТ, %	13,1 [6,8;30,1]	[19,0;30,0]
Количество пациентов, у которых при УЗИ перед радикальной РЙТ выявлены ТО или ЛАП	ТО-5 (38%)	ЛАП-2 (100%)

Перед проведением радикальной РЙТ у пациентов основной группы в 15 случаях уровень стимулированного ТГ определялся менее 2,0 нг/мл, и не было выявлено патологического накопления  $^{131}\text{I}$  при посттерапевтическом сканировании, что свидетельствовало о том, что состоялась абляция ТО и опухолевой ткани, поэтому повторный курс терапии радиоактивным йодом им не требовался.

У 2 пациентов (13%) из указанных 15 при СМТШ фиксация радиометки составляла 3,6 и 3,7%, при этом уровень ТГ был 10,0 и 27,0 нг/мл, по результатам СВТ после низкодозной РЙТ получено накопление  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ 19,0 и 30,0% соответственно, по данным УЗИ мягких тканей шеи перед радикальной РЙТ выявлена ЛАП шейных лимфоузлов без нарушения их дифференцировки. На фоне приема супрессивной дозировки L-T4 показатели ТГ не превышали 2,0 нг/мл. Однако через год у них по результатам стимуляционного теста выявлено повышение ТГ (5,3 нг/мл и 12,1 нг/мл) и накопление  $^{123}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ (0,8% и 0,6% соответственно), что, согласно данным ОФЭКТ-КТ, соответствовало измененным лимфатическим узлам шеи. Далее этим пациентам выполнена лимфаденэктомия, и по результатам гистологического исследования выявлены метастазы папиллярного рака в удаленных лимфоузлах.

В остальных 13 случаях (87%) из 15 фиксация радиометки при СМТШ составляла от 1,0 до 3,7% (среднее 1,7%), уровень стимулированного ТГ перед низкодозной РЙТ варьировал от 0,1 до 61,8 нг/мл (среднее 17,5 нг/мл), по данным УЗИ ТО визуализировался перед низкодозной и радикальной РЙТ у 6 и 5 больных соответственно, захват  $^{131}\text{I}$  после РЙТ сниженными активностями составлял 6,8-30,1% от счета над всем телом (среднее 13,1%). Через год наблюдения у данных пациентов по данным УЗИ шеи и КТ ОГК патологии не выявлено, уровень базального и стимулированного ТГ оставался менее 2,0 нг/мл при показателях АТ-ТГ в пределах референсных значений, что было расценено, как ремиссия заболевания и продолжена супрессивная гормонотерапия.

В таблице 15 представлены результаты обследования пациентов основной группы, у которых перед радикальной РЙТ показатель стимулированного ТГ был более 2,0 нг/мл и по данным СВТ после нее не определялось патологического захвата  $^{131}\text{I}$ .

**Таблица 15.** Характеристика пациентов основной группы, у которых показатель стимулированного ТГ был > 2,0 нг/мл перед радикальной РЙТ и по данным СВТ после нее не определялось патологического захвата <sup>131</sup>I. (РЙТ –радиоiodтерапия, ТГ-тиреоглобулин, СВТ-сцинтиграфия всего тела, СМТШ-сцинтиграфия мягких тканей шеи, ЛАП-лимфаденопатия, ТО- тиреоидный остаток, М – среднее значение [max – максимальное значение; min - минимальное значение]).

0% <sup>131</sup> I, ТГ>2,0 (n=14)			
	Ремиссия М [max;min]	Продолженный рост опухоли в лимфоузлах шеи	Биохимический рецидив
	n=12 (86%)	n=1 (7%)	n=1 (7%)
Захват РФП при СМТШ, %	2,3 [1,0;3,7]	1,5	3,0
ТГ перед низкодозной РЙТ, нг/мл	28,3 [0,3;99,0]	51,9	90,0
Количество пациентов, у которых при УЗИ перед низкодозной РЙТ выявлены ТО или ЛАП	ТО-7 (58%) ЛАП – 2 (16%)	ЛАП-1 (100%)	-
Накопление <sup>131</sup> I после низкодозной РЙТ, %	15,7 [9,8;21,0]	12,7	27,0
Количество пациентов, у которых при УЗИ перед радикальной РЙТ выявлены ТО или ЛАП	ТО-4 (33%) ЛАП – 2 (16%)	-	-

В основной группе в 14 случаях из 50 перед вторым этапом лучевого лечения выявлен повышенный уровень стимулированного ТГ (более 2,0 нг/мл), что говорило о неполной абляции тиреоидной ткани, возможном росте метастазов и о необходимости проведения РЙТ радикальной активностью. По результатам посттерапевтического сканирования с  $^{131}\text{I}$  патологического накопления у всех 14 пациентов не определялось, в связи с чем им рекомендовано динамическое наблюдение и тест эндогенной стимуляции ТТГ.

При обследовании 12 (86%) из указанных 14 случаев перед РЙТ фиксация технециевой метки при СМТШ составляла от 1,0 до 3,7% (среднее 2,3%), значение стимулированного ТГ перед низкодозной РЙТ варьировало в диапазоне от 0,29 до 99,0 нг/мл (среднее 28,3 нг/мл), по данным УЗИ ТО визуализировался перед низкодозной и радикальной РЙТ у 7 и 4 больных соответственно, захват  $^{131}\text{I}$  после РЙТ сниженными активностями составлял 9,8-21,0% от счета над всем телом (среднее 15,7%). После проведения стимуляционного теста через год после завершения лечения у всех 12 пациентов уровень базального и стимулированного ТГ соответствовал минимальным значениям при показателях АТ-ТГ в пределах лабораторной нормы, а также отсутствовали данные о рецидиве по результатам УЗИ мягких тканей шеи, КТ ОГК и СВТ с  $^{123}\text{I}$ , что было расценено, как ремиссия ДРЦЖ.

В одном случае (7%) из 14 при обследовании перед РЙТ захват  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата при СМТШ был 1,5%, стимулированный ТГ перед низкодозной РЙТ равнялся 51,9 нг/мл, по данным УЗИ ТО не визуализировался как перед низкодозной, так и перед радикальной РЙТ, фиксация  $^{131}\text{I}$  после РЙТ сниженными активностями составляла 12,7% от счета над всем телом. На фоне супрессивной терапии L-T4 показатель ТГ был менее 2,0 нг/мл, однако при отмене гормонотерапии он составил 11,0 нг/мл. По данным УЗИ шеи патологии не выявлено, а при СВТ с  $^{123}\text{I}$  обнаружен очаг фиксации

радиоиметки: 0,1% от счета над всем телом, который по результатам ОФЭКТ-КТ соответствовал увеличенному шейному лимфоузлу с включением кальцинатов. Данному пациенту проведена лимфаденэктомия, и в результате гистологического исследования выявлен метастаз папиллярного рака в удаленном лимфоузле, что было расценено, как прогрессирование ДРЩЖ.

Еще у одного пациента (7%) из 14 перед РЙТ фиксация технециевой метки при СМТШ была 3,0%, показатель стимулированного ТГ перед низкодозной РЙТ составлял 90,0 нг/мл, по данным УЗИ ТО не визуализировался, захват  $^{131}\text{I}$  после низкодозной РЙТ равнялся 27,0% от счета над всем телом. В указанном случае уровень ТГ на фоне супрессивной гормонотерапии снизился до неопределяемого, а в результате теста эндогенной стимуляции вновь повысился до 5,9 нг/мл. При том что не было выявлено патологического включения РФП или признаков метастатического поражения лимфоузлов при ОФЭКТ-КТ с  $^{123}\text{I}$ , а также отсутствовали данные о структурных изменениях по результатам УЗИ шеи и КТ ОГК, что в совокупности было расценено как биохимический рецидив. Данному пациенту проведен повторный курс РЙТ, по результатам которого не отмечалось патологического накопления радиоиметки и в дальнейшем при динамическом наблюдении сохранялась ремиссия, в том числе после повторного теста с эндогенной стимуляцией ТТГ.

Результаты обследования больных основной группы, у которых выявлен захват  $^{131}\text{I}$  после радикального этапа лучевого лечения в сочетании с показателем стимулированного ТГ менее 2,0 нг/мл, представлены в таблице 16.

**Таблица 16.** Характеристика пациентов основной группы, с уровнем ТГ < 2,0 нг/мл перед радикальной РЙТ, у которых по данным СВТ после нее определялось накопление <sup>131</sup>I. (РЙТ – радиойодтерапия, ТГ-тиреоглобулин, СВТ-сцинтиграфия всего тела, СМТШ-сцинтиграфия мягких тканей шеи, ЛАП-лимфаденопатия, ТО-тиреоидный остаток, М – среднее значение [max – максимальное значение; min - минимальное значение]).

есть захват <sup>131</sup> I, ТГ < 2,0 (n=12)			
	Ремиссия М [max;min]	Продолженный рост опухоли в лимфоузлах шеи М [max;min]	Биохимический рецидив
	n=6 (50%)	n=4 (33%)	n=2 (17%)
Захват РФП при СМТШ, %	2,5 [1,8;3,7]	1,9 [1,8;2,1]	[1,8;3,0]
ТГ перед низкодозной РЙТ, нг/мл	10,4 [3,8;22,5]	38,6 [4,9;91,0]	[2,2;18,0]
Количество пациентов, у которых при УЗИ перед низкодозной РЙТ выявлены ТО или ЛАП	ТО-4 (66%) ЛАП-1 (16%)	ТО-1 (25%)	-
Накопление <sup>131</sup> I после низкодозной РЙТ, %	19,6 [12,5;32,6]	31,6 [29,0;35,0]	[15,5;16,0]
Количество пациентов, у которых при УЗИ перед радикальной РЙТ выявлены ТО или ЛАП	ТО-3 (50%)	ТО-3 (75%)	-

У 12 пациентов основной группы после второго курса РЙТ определялось накопление  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ от 0,4 до 0,9%, при том что показатели стимулированного ТГ были менее 2,0 нг/мл.

В четырех случаях (33%) из 12 при обследовании перед РЙТ захват  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата при СМТШ составлял от 1,8 до 2,1% (среднее 1,9%), значение стимулированного ТГ перед низкодозной РЙТ было 4,9-91,0 нг/мл (среднее 38,6 нг/мл). При ретроспективном анализе данных СВТ после низкодозной радиойодобляции накопление в ложе у данных пациентов было интенсивным и варьировало от 29 до 35% (в среднем 31,6%) от счета над всем телом. Вероятнее всего, у этих четырех больных наблюдался эффект перераспределения, в результате которого основная активность радиойода захватилась значительным ТО и оказалась недостаточной для абляции мелких единичных регионарных метастазов. После радикальной РЙТ фиксация РФП по данным ОФЭКТ-КТ соответствовала измененным лимфоузлам шеи, что указывало на состоявшуюся абляцию ТО и недостаточное терапевтическое воздействие на остаточную опухолевую ткань (йодпозитивные метастазы) (рисунок 12). По данным УЗИ шеи у этих пациентов также отсутствовали признаки метастатической трансформации, в связи с чем им проведен повторный курс терапии  $^{131}\text{I}$ , после которого патологического накопления не выявлено. Вышеперечисленное указывает на необходимость выполнения ОФЭКТ-КТ всем пациентам с выявленной фиксацией радиометки в ложе ЩЖ после повторного лучевого лечения, независимо от показателей опухолевого маркера (ТГ) и результатов УЗИ.



**Рисунок 12.** Накопление  $^{131}\text{I}$  в боковом лимфатическом узле шеи IV уровня слева у пациента основной группы после радикальной РЙТ. (Стрелка указывает на неизмененный лимфоузел, накапливающий радиоактивный йод). (РЙТ-радиойодтерапия).

В остальных 8 случаях (67%) из 12, согласно данным ОФЭКТ-КТ с  $^{131}\text{I}$  полученное при СВТ накопление радиометки соответствовало резидуальной тиреоидной ткани и отсутствовали признаки поражения регионарных лимфоузлов, что свидетельствовало о незавершенной абляции ТО после радионуклидной санации ложа ЩЖ. Этим пациентам рекомендовано динамическое наблюдение и через год после завершения лечения стимуляционный тест. У 2 из 8 пациентов при обследовании перед РЙТ фиксация технециевой метки при СМТШ составляла 1,8 и 3,0%, показатели стимулированного ТГ перед низкодозной РЙТ были 2,2 и 18,0 нг/мл, захват  $^{131}\text{I}$  после низкодозной РЙТ составлял 15,5 и 16,0% от счета над всем телом соответственно. После отмены приема L-T4 на 4 недели у этих двух пациентов выявлен рост ТГ 10,1 и 18,3 нг/мл на фоне отсутствия

патологической фиксации РФП при СВТ и ОФЭКТ-КТ с  $^{123}\text{I}$ , а также без изменений по данным УЗИ шеи, что указывало на биохимический рецидив. Данным пациентам проведен повторный курс РЙТ активностями 3,7-4,0 ГБк, по данным посттерапевтической СВТ выявлено только физиологическое накопление  $^{131}\text{I}$ . Далее в ходе динамического наблюдения в указанных двух случаях определялось снижение уровня ТГ, и при повторном стимуляционном тесте он не превышал значения 2,0 нг/мл, по данным УЗИ шеи и КТ ОГК отсутствовали дополнительные патологические образования, что соответствовало ремиссии заболевания.

В оставшихся 6 случаях из 8 захват РФП при СМТШ составлял от 1,8-3,7% (среднее 2,5%), уровень стимулированного ТГ перед низкодозной РЙТ варьировал в диапазоне 3,8-22,5 нг/мл (среднее 10,4 нг/мл), по данным УЗИ ТО визуализировался перед низкодозной и радикальной РЙТ у 4 и 3 больных соответственно, фиксация  $^{131}\text{I}$  после РЙТ сниженными активностями составляла 12,5-32,6% от счета над всем телом (в среднем 19,6%). Через год наблюдения у указанных 6 пациентов по данным УЗИ шеи и КТ ОГК патологии не выявлено, уровень базального и стимулированного ТГ оставался менее 2,0 нг/мл при показателях АТ-ТГ в пределах референсных значений, что было расценено, как ремиссия заболевания и продолжена супрессивная гормонотерапия.

В таблице 17 сведены результаты инструментальных и лабораторных показателей больных основной группы, у которых уровень стимулированного ТГ перед радикальным этапом радионуклидного лечения был более 2,0 нг/мл, и по данным посттерапевтической СВТ после него выявлен захват  $^{131}\text{I}$ .

**Таблица 17.** Характеристика пациентов основной группы, у которых перед радикальной РЙТ показатель стимулированного ТГ был более 2,0 нг/мл и по данным СВТ после нее определялся захват  $^{131}\text{I}$ . (РЙТ – радиойодтерапия, ТГ-тиреоглобулин, СВТ-сцинтиграфия всего тела, СМТШ-сцинтиграфия мягких тканей шеи, ЛАП-лимфаденопатия, ТО-тиреоидный остаток, М – среднее значение [max – максимальное значение; min - минимальное значение]).

есть захват $^{131}\text{I}$ , ТГ>2,0 (n=9)			
	Ремиссия М [max;min]	Продолженный рост опухоли в лимфоузлах шеи	Биохимический рецидив
	n=4 (44%)	n=3 (34%)	n=2 (22%)
Захват РФП при СМТШ, %	2,3 [1,4;3,0]	3,9 [1,8;5,8]	[2,8; 4,0]
ТГ перед низкодозной РЙТ, нг/мл	56,7 [12,8- 89,0]	40,7 [40,0;91,0]	[91,0;93,0]
Количество пациентов, у которых при УЗИ перед низкодозной РЙТ выявлены ТО или ЛАП	ТО-3 (75%)	ТО-3 (100%)	ТО-2 (100%)
Накопление $^{131}\text{I}$ после низкодозной РЙТ, %	16,5 [13,2;25,0]	22,2 [19,9;26,6]	[15,0;27,0]
Количество пациентов, у которых при УЗИ перед радикальной РЙТ выявлены ТО или ЛАП	ТО-1 (25%)	ТО-3 (100%)	ТО-2 (100%)

Из 50 пациентов основной группы у 9 выявлено накопление  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ после радикальной РЙТ, и показатель стимулированного ТГ составлял более 2,0 нг/мл.

В 34% (n=3) случаев из 9 перед низкодозной радиойодабляцией определялся высокий уровень ТГ от 40,8 до 91,0 нг/мл (в среднем 40,7 нг/мл) при показателях АТ-ТГ в пределах референсных значений, у всех пациентов – визуализировался ТО при УЗИ, захват технециевой метки при СМТШ составлял 1,8-5,8% (в среднем 3,9%), включение  $^{131}\text{I}$  после низкодозной РЙТ составляло 19,9-26,6% (в среднем 22,2%) от счета над всем телом. У всех трех указанных пациентов при СВТ и ОФЭКТ-КТ после радикальной РЙТ выявлены регионарные метастазы, что свидетельствовало о несостоявшейся абляции как тиреоидной, так и опухолевой ткани после низкодозной радиойодабляции и послужило показанием для лимфаденэктомии в двух случаях и повторной РЙТ у одного пациента.

У остальных 6 (66%) больных из 9 захват  $^{131}\text{I}$  после повторной РЙТ определялся в ТО и составлял меньше 10% от счета над всем телом, что вместе с уровнем ТГ более 2,0 нг/мл расценивалось, как незавершенная абляция тиреоидной ткани после низкодозной РЙТ, поэтому после радикального этапа лечения им рекомендовано наблюдение и стимуляционный тест.

В двух случаях из 6 при обследовании перед РЙТ захват  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата при СМТШ составлял 2,8 и 4,0%, стимулированный ТГ перед низкодозной РЙТ был равен 91,0 и 93,0 нг/мл, по результатам СВТ после низкодозной радиойодабляции определялась фиксация  $^{131}\text{I}$  15,0 и 27,0 % от счета над всем телом соответственно. Через год у двух указанных больных в результате теста эндогенной стимуляции ТТГ выявлено повышение стимулированного ТГ относительно базального до 8,9 и 18,3 нг/мл. Поскольку при этом не было выявлено патологического включения РФП или признаков метастатического поражения лимфоузлов при ОФЭКТ-КТ с  $^{123}\text{I}$ , а также отсутствовали данные о структурных изменениях по результатам УЗИ шеи и КТ ОГК, клиническая картина расценена как биохимический рецидив. Указанным больным проведен повторный курс РЙТ, по результатам которого

не отмечалось патологического накопления радиометки и в дальнейшем при динамическом наблюдении сохранялась ремиссия, в том числе после повторного теста с эндогенной стимуляцией ТТГ.

В остальных четырех случаях из 6 захват РФП при СМТШ составлял от 1,4-3,0% (среднее 2,3%), уровень стимулированного ТГ перед низкодозной радиойодабляцией определялся от 12,8 до 89,0 нг/мл (среднее 56,7 нг/мл), по данным УЗИ ТО визуализировался перед низкодозной и радикальной РЙТ у 3 и 1 пациента соответственно, фиксация  $^{131}\text{I}$  после РЙТ сниженными активностями составляла 13,2-25,0% от счета над всем телом (в среднем 16,5 %). Через год наблюдения в указанных четырех случаях по данным УЗИ шеи и КТ ОГК патологии не выявлено, уровень базального и стимулированного ТГ оставался менее 2,0 нг/мл при показателях АТ-ТГ в пределах референсных значений, что было расценено, как ремиссия заболевания и продолжена супрессивная гормонотерапия.

Для анализа исходов комбинированного лечения больных основной группы в зависимости от результатов СВТ после радикальной РЙТ и показателя стимулированного ТГ перед ней данные пациентов основной группы приведены в таблице 18.

**Таблица 18.** Сравнение ближайших результатов комбинированного лечения у пациентов основной группы, разделенных по уровню стимулированного ТГ перед радикальной РЙТ и фиксацией радиометки при СВТ после нее.

	0% $^{131}\text{I}$ , ТГ<2,0	0% $^{131}\text{I}$ , ТГ>2,0	есть захват $^{131}\text{I}$ , ТГ<2,0	есть захват $^{131}\text{I}$ , ТГ>2,0
Ремиссия	87%, n=13	86%, n=12	50%, n=6	44%, n = 4
Продолженный рост опухоли в лимфоузлах шеи	13%, n= 2	7%, n=1	33%, n= 4	34%, n = 3
Биохимический рецидив	-	7%, n= 1	17%, n= 2	22%, n = 2

Как следует из данных, представленных в таблице 18, наиболее благоприятный прогноз лечения ДРЦЖ наблюдался у пациентов с отсутствием патологического захвата радиойода после радикальной РЙТ вне зависимости от показателя стимулированного ТГ. Однако, в 13-14% указанных наблюдений по результатам обследования через год после завершения лечения выявляются регионарные рецидивы, поэтому всем больным после низкодозной радиойодабляции показано проведение РЙТ в радикальном режиме. Таким образом, не существует факторов, которые могли бы лимитировать применение высокодозной РЙТ после радиойодабляции низкими активностями в противоречие обсужденным в литературе попыткам ограничиться только одним курсом низкодозной РЙТ, чем и обуславливается значительное количество рецидивов при таком виде лечения.

#### ***Статистический анализ факторов, повлиявших на результат лечения пациентов основной группы***

Согласно поставленным задачам исследования, была проведена статистическая оценка возможных факторов влияния на исходы комбинированного лечения больных ДРЦЖ: ремиссию, биохимический рецидив и прогрессирование в зависимости от исходных характеристик перед проведением низкодозной терапии  $^{131}\text{I}$ . Для наглядности полученные результаты представлены ниже: в таблице 19 - соответствуют ремиссии заболевания в качестве исхода терапии, в таблице 20 - прогрессированию ДРЦЖ, в таблице 21 - биохимическому рецидиву.

**Таблица 19.** Результаты обследования пациентов основной группы, достигших ремиссии заболевания, представленные в зависимости от уровня стимулированного ТГ перед радикальной РЙТ и фиксации радиометки при СВТ после нее (М [max; min]). (ЛАП-лимфаденопатия, ТО-тиреоидный остаток, ТГ-тиреоглобулин, СВТ-сцинтиграфия всего тела, СМТШ-сцинтиграфия мягких тканей шеи, РЙТ-радиоiodтерапия, РФП-радиофармпрепарат).

	0% <sup>131</sup> I, ТГ <2,0 нг/мл	0% <sup>131</sup> I, ТГ >2,0 нг/мл	есть захват <sup>131</sup> I, ТГ <2,0 нг/мл	есть захват <sup>131</sup> I, ТГ >2,0 нг/мл
	n=13	n=12	n=6	n=4
захват РФП при СМТШ, %	1,7 [1,0;3,7]	2,3 [1,0;3,7]	2,5 [1,8;3,7]	2,3 [1,4;3,0]
ТГ перед низкодозной РЙТ, нг/мл	17,5 [0,1;61,8]	28,3 [0,29;99]	10,4 [3,8;22,5]	56,7 [12,8-89]
Количество пациентов с ТО по УЗИ перед низкодозной РЙТ	6 (46%)	7 (58%)	4 (66%)	3 (75%)
Количество пациентов с ЛАП по УЗИ перед низкодозной РЙТ	1 (7%)	2 (16%)	1 (16%)	0
Накопление <sup>131</sup> I после низкодозной РЙТ, %	13,1 [6,8;30,1]	15,7 [9,8;21,0]	19,6 [12,5;32,6]	16,5 [13,2;25,0]
Количество пациентов с ТО по УЗИ перед радикальной РЙТ	5 (38%)	4 (33%)	3 (50%)	1 (25%)
Количество пациентов с ЛАП по УЗИ перед радикальной РЙТ	0	2 (16%)	0	0

Как видно из таблицы 19, у больных с ремиссией ДРЦЖ значения таких показателей как инициальный уровень ТГ, наличие ТО и признаков ЛАП согласно сонографическим данным, величина захвата радиометки при СМТШ перед низкодозной радиоiodабляцией, так и результаты

посттерапевтического сканирования (после радикальной РЙТ) сильно варьировали между собой. Таким образом, диагностических признаков, объединяющих больных данной категории между собой, выявлено не было.

**Таблица 20.** Результаты обследования больных основной группы, с выявленным продолженным ростом опухоли в лимфоузлах шеи, разделенных по уровню стимулированного ТГ перед радикальной РЙТ и захвата  $^{131}\text{I}$  при СВТ после нее (М [max; min]). (ЛАП-лимфаденопатия, ТО-тиреоидный остаток, ТГ-тиреоглобулин, СВТ-сцинтиграфия всего тела, СМТШ-сцинтиграфия мягких тканей шеи, РЙТ-радиоiodтерапия, РФП-радиофармпрепарат).

	0% $^{131}\text{I}$ , ТГ<2,0 нг/мл	0% $^{131}\text{I}$ , ТГ>2,0 нг/мл	есть захват $^{131}\text{I}$ , ТГ<2,0 нг/мл	есть захват $^{131}\text{I}$ , ТГ>2,0 нг/мл
	n= 2	n=1	n=4	n=3
захват РФП при СМТШ, %	[3,6;3,7]	1,5	1,9 [1,8;2,1]	3,9 [1,8;5,8]
ТГ перед низкодозной РЙТ, нг/мл	[10,0;27,0]	51,9	38,6 [4,9;91,0]	40,7 [40;91]
Количество пациентов с ТО по УЗИ перед низкодозной РЙТ	2 (100%)	0	1 (25%)	3 (100%)
Количество пациентов с ЛАП по УЗИ перед низкодозной РЙТ	0	1 (100%)	0	0
Накопление $^{131}\text{I}$ после низкодозной РЙТ, %	[19,0;30,0]	12,7	31,6 [29,0;35,0]	22,2 [19,9;26,6]
Количество пациентов с ТО по УЗИ перед радикальной РЙТ	0	0	3 (75%)	3 (100%)
Количество пациентов с ЛАП по УЗИ перед радикальной РЙТ	2 (100%)	0	0	0

У пациентов с выявленным продолженным ростом опухоли в лимфоузлах шеи значения перечисленных в таблице 20 диагностических признаков сильно варьировали, что не позволило определить общие критерии для данной категории больных.

**Таблица 21.** Пациенты основной группы, с выявленным биохимическим рецидивом, разделенных по уровню стимулированного ТГ перед радикальной РЙТ и фиксацией радиометки при СВТ после нее ([max; min]). (ЛАП-лимфаденопатия, ТО-тиреоидный остаток, ТГ-тиреоглобулин, СВТ-сцинтиграфия всего тела, СМТШ-сцинтиграфия мягких тканей шеи, РЙТ-радиойодтерапия, РФП-радиофармпрепарат).

	0% <sup>131</sup> I, ТГ<2,0 нг/мл	0% <sup>131</sup> I, ТГ>2,0 нг/мл	есть захват <sup>131</sup> I, ТГ<2,0 нг/мл	есть захват <sup>131</sup> I, ТГ>2,0 нг/мл
	n=0	n=1	n=2	n=2
захват РФП при СМТШ, %	0	3,0	[1,8;3,0]	[2,8; 4,0]
ТГ перед низкодозной РЙТ, нг/мл	0	90,0	[2,2;18,0]	[91;93]
Количество пациентов с ТО по УЗИ перед низкодозной РЙТ	0	0	0	2 (100%)
Накопление <sup>131</sup> I после низкодозной РЙТ, %	0	27,0	[15,5;16,0]	[15,0;27,0]
Количество пациентов с ТО по УЗИ перед радикальной РЙТ	0	0	0	2 (100%)

Как видно из данных, представленных в таблице 21, перед обоими этапами радионуклидного лечения результаты обследования пациентов основной группы с выявленным маркерным рецидивом настолько разнородны, что не представляется возможным выделить критерии, объединяющие данную категорию больных.

Для статистического анализа исследуемых явлений использовался метод сопряженных таблиц с вычислением критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса при выбранном уровне значимости  $p=0,05$  или точный критерий Фишера (в тех случаях, где этого требовали особенности выборки), как это было ранее описано в главе «Клинический материал и методы исследований». Таким образом, согласно данным, продемонстрированным в таблицах 19, 20 и 21, при всех исходах лечения не было выявлено взаимосвязи между функциональной активностью тиреоидной ткани перед лечением ( $p=0,38$ ),

наличием остатка тиреоидной ткани или ЛАП по данным УЗИ ( $p=0,75$ ), биохимическими маркерами ( $p=0,85$ ).

Ниже в таблице 22 представлено распределение пациентов по стадиям заболевания с учетом ответа на лечение.

**Таблица 22.** Сводная таблица стадий заболевания и результатов комбинированного лечения больных основной группы. (РЙТ-радиойодтерапия).

T	N	Количество пациентов основной группы (n=50)	Количество пациентов с прогрессирующим после РЙТ	Количество пациентов с рецидивом	Количество пациентов с ремиссией
T1	N0	7	0	0	7
	N1	4	0	1	3
T2	N0	7	0	1	6
	N1	3	1	0	2
T3	N0	12	0	2	10
	N1	14	5	3	6
T4	N0	1	0	0	1
	N1	2	1	1	0
<b>ВСЕГО:</b>		<b>50</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>35</b>

Согласно данным, представленным в таблице 22, у всех пациентов основной группы с выявленным прогрессирующим после радикальной РЙТ (7 случаев) было гистологически подтверждено метастатическое поражение лимфатических узлов. В силу особенностей имеющейся выборки, количество невылеченных пациентов с непораженными метастазами лимфатическими узлами равно трем – для анализа статистических взаимосвязей между регионарным распространением опухолевого процесса и рецидивом ДРЦЖ применялся точный критерий Фишера.

**Таблица 23.** Распределение пациентов основной группы по параметрам достижения ремиссии и стадии N.

	Количество пациентов с стадией N1	Количество пациентов с стадией N0
Количество пациентов, достигших ремиссии	11	24
Количество пациентов, не достигших ремиссии	12	3

При уровне значимости  $p=0,05$  в основной группе пациентов  $p=0,02$  и, следовательно, можно утверждать, что отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов влияет на эффективность лечения. Установленная стадия N0/N1 перед проведением РИТ ухудшает прогноз лечения, достоверно увеличивая вероятность рецидива и прогрессирования, тогда как при стадии N0 возможность достижения ремиссии заболевания достоверно выше ( $p=0,02/p=0,04$ ).

Из анализа полученных данных мы пришли к выводу, что проведение радикальной РИТ после низкодозной обязательно для все пациентов со значительным ТО. Кроме того, были подтверждены наши результаты в ранее описанной работе, о том, что структурно неизмененные лимфатические узлы могут быть излечены с помощью повторной РИТ [29].

Так как данное исследование было проведено на небольшой выборке пациентов ( $n=50$ ), полученные данные нуждаются в подтверждении на большем количестве случаев.

### 3.2. Анализ результатов обследования и лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, перенесших завершающую тиреоидэктомию (контрольная группа)

В контрольную группу вошли 50 пациентов с верифицированным ДРЦЖ, которым с целью элиминации значительного ТО применялась традиционная завершающая ТЭ.

В контрольную группу были включены 42 женщины (84%) и 8 мужчин (16%), возраст которых на момент выявления ДРЦЖ варьировал от 15 до 79 лет и составил в среднем  $48,5 \pm 30,5$  лет. При сравнении основной и контрольной групп статистически значимых различий по половой принадлежности и возрасту пациентов выявления заболевания не определялось: ( $p=1,0$ ) и ( $p=0,5$ ) соответственно.

#### *Хирургическое лечение*

В приведенной ниже таблице 24 отражены все типы операций, выполненных пациентам контрольной группы.

**Таблица 24.** Объем первой операции у пациентов контрольной группы. (ТЭ-тиреоидэктомия, ЛД-лимфодиссекция, ЩЖ-щитовидная железа).

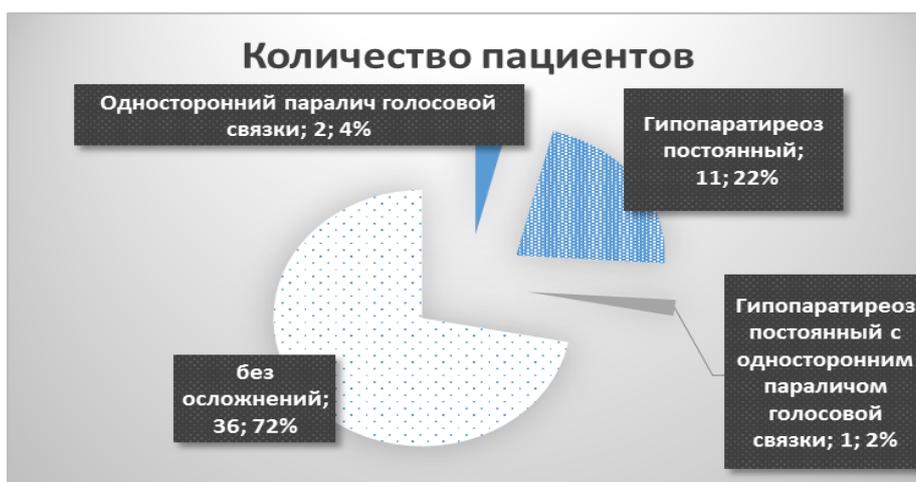
Объем операции	Контрольная группа (n=50)	
	Количество пациентов	% от группы
Гемитиреоидэктомия	27	54
Гемитиреоидэктомия+ЛД	4	8
Субтотальная резекция ЩЖ	15	30
Субтотальная резекция ЩЖ+ЛД	1	2
ТЭ	1	2
ТЭ+ЛД	2	4

В 31 наблюдении изначально было запланировано нерадикальное лечение: у 20 больных размер карциномы соответствовал стадии T1-2,

однако после удаления ЩЖ выявлен мультифокальный рост опухоли или ее прорастание за пределы капсулы органа, у оставшихся 11 пациентов до операции предполагалась доброкачественная природа узла ЩЖ, и только при плановом гистологическом исследовании выявлен ДРЩЖ. Указанные обстоятельства послужили основанием для выполнения хирургической санации ложа ЩЖ перед радикальной РЙТ. У оставшихся 19 из 50 больных контрольной группы выявлен ТО по данным УЗИ объемом от 4,0 до 7,2 мл, несмотря на то, что согласно медицинской документации им проводилась ТЭ. В указанных случаях для удаления резидуальной тиреоидной ткани вторым этапом выполнялась традиционная завершающая ТЭ.

В контрольной группе папиллярная форма ДРЩЖ диагностирована в 37 случаях (74%), а у остальных 13 больных (26%) – фолликулярная карцинома. Характер роста опухоли ЩЖ у пациентов, перенесших завершающую ТЭ, был различный: у четырех больных (8%) имел место мультифокальный рост опухоли, в остальных 46 наблюдениях (92%) – солитарный.

На рисунке 13 представлены осложнения после первой операции в контрольной группе.



*Рисунок 13. Осложнения после первой операции в контрольной группе.*

Из представленных данных следует, что в контрольной группе после первого хирургического лечения у 14 пациентов (28%) наблюдались

осложнения. По их количеству контрольная группа сопоставима с основной, где после операции они были выявлены в 13 случаях (26%). Однако в контрольной группе основным типом осложнений было нарушение обмена кальция вследствие повреждения паращитовидных желез (11 случаев из 14), а в основной – нарушение голосообразования (8 случаев из 13).

После завершающей ТЭ к общему количеству осложнений у пациентов контрольной группы добавились пять случаев постоянного гипопаратиреоза и 7 – паралича голосовых связок. В основной группе повторное хирургическое вмешательство не выполнялось, поэтому количество послеоперационных осложнений осталось неизменным.

Распределение больных данной группы по стадиям заболевания согласно системе TNM AJCC/UICC 2009 года представлено в сводной таблице 25 [112].

**Таблица 25.** *Распределение пациентов контрольной группы по стадиям заболевания.*

Т	N	Контрольная группа (n=50)	
		Количество пациентов	% от группы
Т1	N0	6	12
	N1	9	18
Т2	N0	5	10
	N1	4	8
Т3	N0	15	30
	N1	10	20
Т4	N1	1	2

Согласно данным таблицы 25 в контрольной группе с равной частотой встречались пациенты с местнораспространенной и ограниченной формой опухолевого роста: 52% и 48% соответственно. При сравнении

распределения по стадиям заболевания в основной и контрольной группах не было выявлено статистически значимых различий ( $p=0,8$ ).

Пациентам данной группы радикальная РЙТ выполнялась в интервале от одного месяца до двух лет после проведения первой операции, что составило в среднем  $7 \pm 1,5$  месяца. Для сравнения с основной группой эти больные были распределены по трем категориями с интервалами от первого хирургического лечения до РЙТ: до 6 месяцев, 7–12 месяцев, более одного года.

В таблице 26 представлено распределение пациентов исследуемых групп по срокам от первой операции до радикальной РЙТ.

**Таблица 26.** *Временной промежуток от хирургического до радикального радионуклидного лечения.*

Срок после операции	Основная группа (n)	Контрольная группа (n)	Всего (n, % от общей выборки)
1-6 месяцев	0	32	32
7-12 месяцев	21	12	33
Более 12 месяцев	29	6	35

Согласно данным, представленным в таблице 26, 18 больным контрольной и всем пациентам основной групп РЙТ радикальными активностями проведена спустя 6 месяцев и более от первой операции. В основной группе это обусловлено выполнением низкодозной радиойодабляции для санации ложа ЩЖ от избыточного ТО, а при наблюдении по месту жительства 18 пациентов контрольной группы РЙТ им не была своевременно рекомендована.

## Результаты обследования пациентов контрольной группы перед проведением радикальной РЙТ

### *Данные ультразвукового сканирования мягких тканей шеи больных, перенесших завершающую ТЭ, перед радикальной РЙТ*

УЗИ мягких тканей шеи пациентов контрольной группы проводилось с целью выявления ТО или метастатически измененных лимфатических узлов.

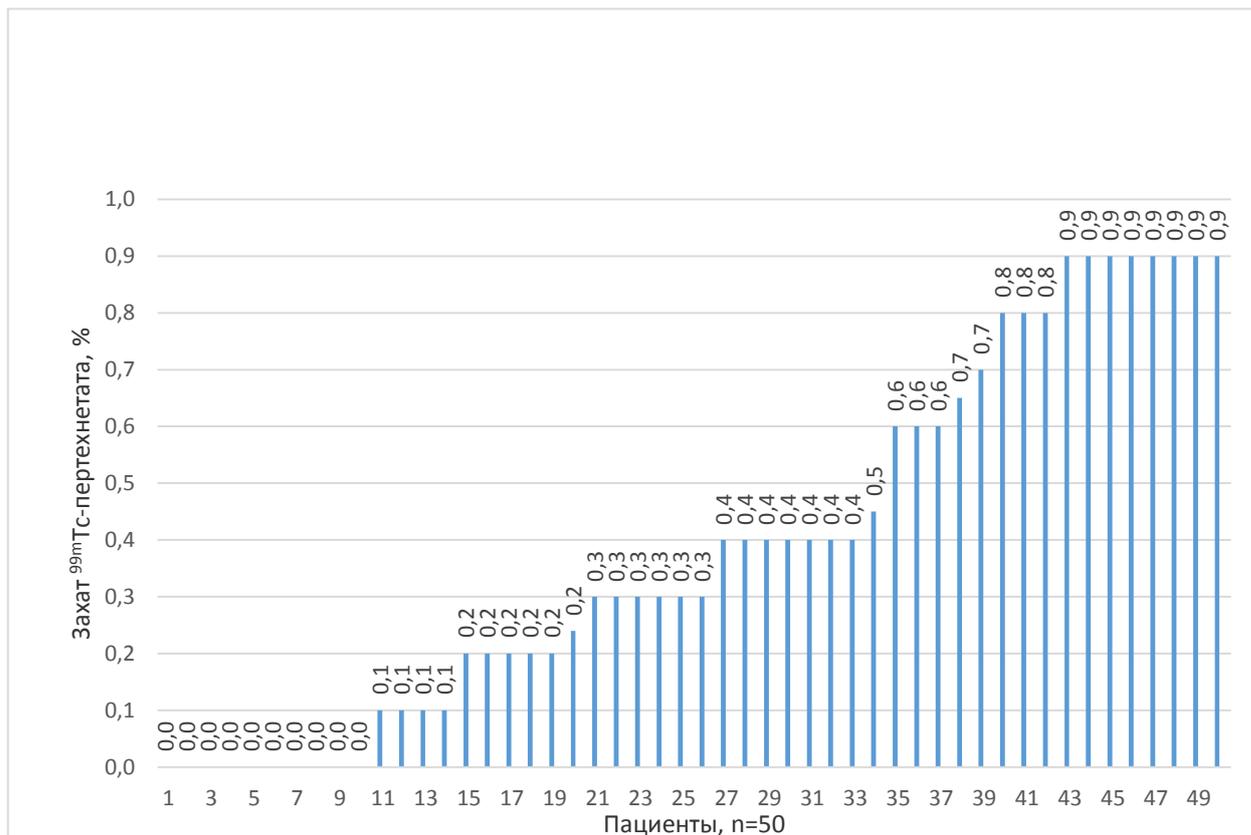
С помощью сонографии мягких тканей шеи не было выявлено дополнительных образований (ТО) в 41 случае (82%). У 9 больных (18%) выявлен ТО объемом 0,4–3,0 мл, и составил в среднем  $1,2 \pm 1,3$  мл, что соответствовало фиксации РФП от 0,1 до 0,9% при СМТШ. Доброкачественная гиперплазия регионарных лимфатических узлов определялась в 16 случаях (32%), максимальными размерами до 16 мм.

### *Результаты сцинтиграфии мягких тканей шеи с $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом*

Всем пациентам контрольной группы перед радикальной РЙТ выполнялась СМТШ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом, ее показатели представлены ниже на рисунке 14.

Согласно данным, представленным на рисунке 14, у пациентов данной группы перед проведением терапией  $^{131}\text{I}$  накопление технециевой метки при СМТШ варьировало от 0 до 0,9%, что в среднем составило  $0,3 \pm 0,5$ .

У 41 пациента (82%) методом УЗИ мягких тканей шеи не было выявлено признаков ТО, однако при СМТШ у 32 из них определялось накопление радиометки в диапазоне 0,1–0,9%, что свидетельствовало о наличии функционирующей резидуальной ткани ЩЖ. У оставшихся 9 больных (18%) выявлен ТО и при УЗ-сканировании и при СМТШ.



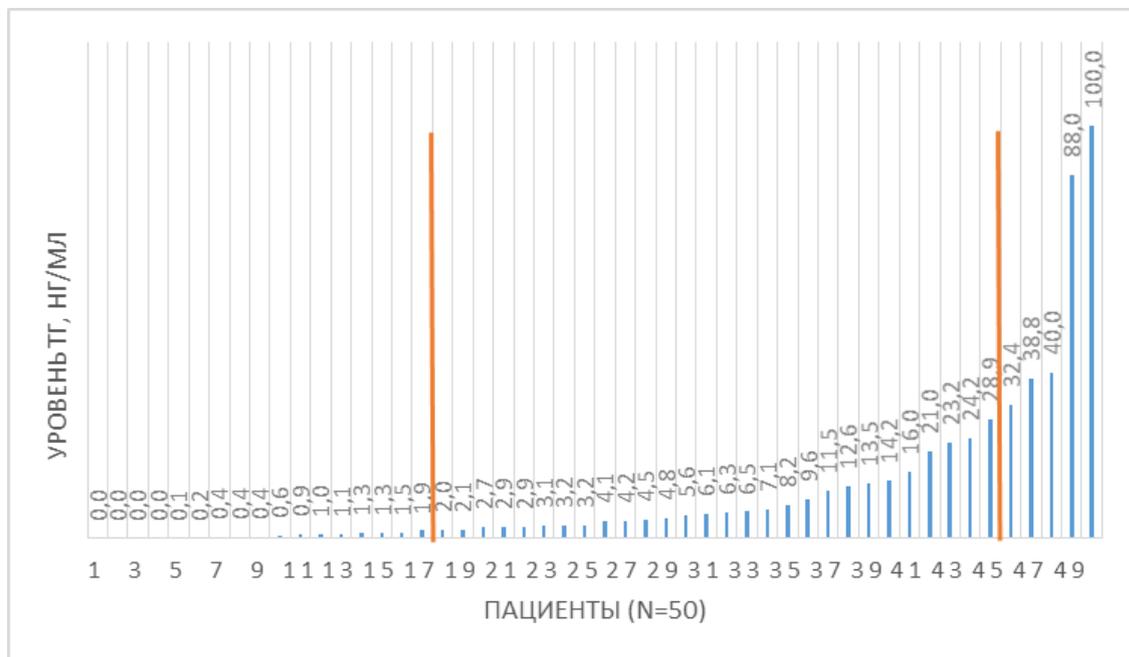
**Рисунок 14.** Результаты СМТШ у больных контрольной группы перед радикальной РЙТ. (СМТШ-сцинтиграфия мягких тканей шеи, РЙТ-радиойодтерапия).

Единичный очаг захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата при СМТШ определялся в 29 случаях (58%), в виде нескольких – у 21 пациента (42%).

#### **Оценка уровней биохимических маркеров у пациентов контрольной группы перед радикальной РЙТ**

Через три недели подготовки к РЙТ у больных, перенесших завершающую ТЭ, оценивались уровни ТТГ, ТГ, АТ-ТГ. Значения ТТГ у данных пациентов варьировали в пределах от 30,0 до 138,0 мМЕ/л, что в среднем составило  $66,9 \pm 30,4$  мМЕ/л. Это свидетельствовало о правильной подготовке больных к терапии  $^{131}\text{I}$ , что обеспечивало корректность сравнения результатов лечения контрольной и основной групп.

Не более чем за неделю до радикальной радионуклидной терапии у всех пациентов контрольной группы измерялся уровень ТГ, значения которого представлены на рисунке 15.



**Рисунок 15.** Показатели стимулированного ТГ у больных контрольной группы перед РИТ. (ТГ-тиреоглобулин, РИТ-радиоiodтерапия).

У пациентов контрольной группы перед проведением радикальной РИТ уровень ТГ варьировал в пределах от 0,0 нг/мл до 100,0 нг/мл, что в среднем составило  $3,22 \pm 22,0$  нг/мл. У 18 больных ТГ был менее 2,0 нг/мл, однако по результатам СМТШ и СВТ была выявлена фиксация РФП в проекции ложа ЩЖ у 12 из них. Следует отметить, что, хотя у всех пациентов контрольной группы по данным сцинтиграфии накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата было менее 1,0%, у пятерых из них уровень ТГ определялся в диапазоне 30,0–100,0 нг/мл. По результатам обследования через год после лучевого этапа лечения и данным стимуляционного теста: у троих из них была достигнута ремиссия заболевания, а у двух других пациентов при СВТ с  $^{123}\text{I}$  выявлены йодпозитивные метастазы в кальцинированных лимфоузлах шеи, которые впоследствии были хирургически удалены. Таким образом, высокие показатели ТГ до РИТ не являются надежным прогностическим фактором исхода лечения.

Перед проведением радикальной РЙТ уровень АТ-ТГ у пациентов контрольной группы варьировал в пределах от 0,0 до 187,0 МЕ/мл, и составил в среднем  $47 \pm 36$  МЕ/мл. Показатели АТ-ТГ ниже 60 МЕ/мл определялись у 39 пациентов (78%). Из них у 11 больных значения ТГ не превышали 2,0 нг/мл, одному из которых было назначено повторное лечение в связи с выявленными регионарными метастазами по данным посттерапевтической СВТ и ОФЭКТ-КТ с  $^{131}\text{I}$ . В 9 из 11 случаев через год наблюдения по данным стимуляционного теста УЗИ мягких тканей шеи, КТ ОГК и СВТ с  $^{123}\text{I}$  была подтверждена ремиссия. У оставшегося одного больного через год после радикальной РЙТ на фоне отмены L-T4 выявлен рост ТГ и при ОФЭКТ-КТ с  $^{123}\text{I}$  установлена фиксация радиометки в регионарном лимфоузле.

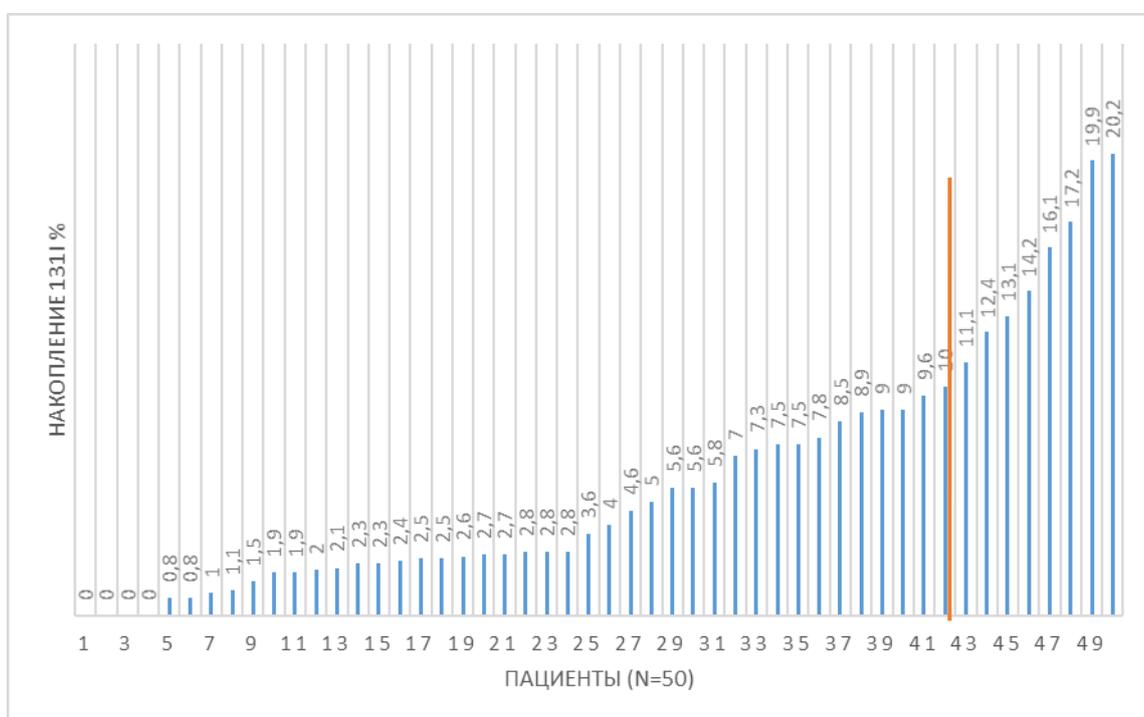
Полученные результаты подтверждают, что при показателе АТ-ТГ в пределах референсных значений в сочетании с уровнем ТГ менее 2,0 нг/мл существует более высокая вероятность ремиссии, как это было показано при анализе показателей основной группы.

***Радикальная радиойодтерапия и результаты посттерапевтической планарной сцинтиграфии всего тела пациентов контрольной группы***

При проведении радикальной РЙТ всем пациентам контрольной группы вводилась активность  $^{131}\text{I}$  в диапазоне 3,0–4,2 ГБк. 29 пациентов (58%) со стадией T1N0, T2N0 получили радиоактивный йод активностью от 3,0 до 3,2 ГБк, так как у них значения ТГ были менее 2,0 нг/мл и АТ-ТГ – менее 60 МЕ/мл, а также не выявлено патологических образований мягких тканей шеи по данным УЗИ. 16 пациентов (32%) со стадиями T1N1, T2N1, T3N0-1 с показателями ТГ от 2,0 до 100,0 нг/мл и визуализируемым ТО или лимфатическими узлами шеи по результатам ультразвукового сканирования, назначена РЙТ активностью 3,5–3,7 ГБк. Пяти пациентам (10%) со стадиями

T1-4N1, у которых значения ТГ составляли более 30,0 нг/мл в совокупности с показателями уровня АТ-ТГ – более 60,0 МЕ/мл, была введена терапевтическая активность нуклида 4,0–4,2 ГБк.

Для оценки фиксации  $^{131}\text{I}$  всем пациентам контрольной группы на 3-4 сутки после проведения радикальной радионуклидной терапии выполнялась планарная СВТ. Дальнейший план ведения пациентов зависел от локализации патологического процесса и интенсивности захвата радиометки: повторное лечение назначалось при выявлении регионарного метастазирования ДРЦЖ или накоплении радиоiodа в проекции ложа ЩЖ более 10% от счета над всем телом. По результатам исследования ни в одном случае не была выявлена фиксация РФП в проекции костей скелета и легких. На рисунке 16 представлено распределение больных контрольной группы по захвату  $^{131}\text{I}$  после РЙТ.



**Рисунок 16.** Распределение по накоплению радиоактивного йода в проекции ложа ЩЖ и лимфатических узлов у пациентов контрольной группы. (ЩЖ-щитовидная железа).

Следует отметить, что, несмотря на проведенную завершающую ТЭ, подготовка к радикальной РЙТ оказалась несостоявшейся у 8 пациентов (16%) контрольной группы: по результатам посттерапевтической СВТ у них определялся захват радиометки в проекции ложа ЩЖ более 10% от счета над всем телом, что указывало на наличие значительного ТО. В основной группе после радикальной РЙТ не выявлено ни одного подобного случая.

Ниже в таблице 27 представлено распределение пациентов контрольной группы после радикальной РЙТ по локализации накопления  $^{131}\text{I}$ .

**Таблица 27.** Результаты посттерапевтического сканирования пациентов контрольной группы после проведения РЙТ. (РФП-радиофармпрепарат, ЩЖ-щитовидная железа).

Локализация накопления $^{131}\text{I}$		Контрольная группа (n=50)	
		Количество пациентов	% от группы
Патологического накопления РФП не выявлено		4	8
Захват РФП $\leq 10\%$	В проекции ложа ЩЖ	32	64
	В проекции ложа ЩЖ и лимфоузлов шеи	6	12
Захват РФП $> 10\%$	В проекции ложа ЩЖ	3	6
	В проекции ложа ЩЖ и лимфоузлов шеи	5	10

У четырех пациентов патологических очагов фиксации радиометки не выявлено, отметим, что ранее у этих больных не было выявлено накопления и по результатам СМТШ, а после стимуляционного теста подтверждена полная абляция тиреоидной ткани и возможной периферической опухоли. В 32 случаях было зафиксировано изолированное накопление РФП в проекции ложа ЩЖ менее 10% от счета над всем телом и отсутствовали данные о

патологических изменениях при УЗИ шеи, КТ ОГК, что свидетельствовало о неполной абляции остаточной тиреоидной ткани. Этим двум категориям пациентов было рекомендовано динамическое наблюдение и тест с эндогенной стимуляцией ТТГ по прошествии 9–12 месяцев после окончания данного лечения. У 11 больных из 50 были выявлены регионарные метастазы ДРЦЖ, подтвержденные при ОФЭКТ-КТ, что соответствовало недостаточному терапевтическому воздействию на остаточную опухолевую ткань. В 9 случаях из 11 определялись единичные увеличенные кальцинированные лимфоузлы, которые были удалены хирургически. Остальным трем пациентам из 11, у которых накопление  $^{131}\text{I}$  определялось в неизмененных лимфатических узлах по данным УЗИ и ОФЭКТ-КТ, была проведена повторная РЙТ.

Сравнение результатов ультразвукового и радионуклидных методов исследования представлено в таблице 28.

**Таблица 28.** Сравнение результатов ультразвукового и радионуклидных методов исследования у пациентов контрольной группы. (СМТШ-сцинтиграфия мягких тканей шеи, СВТ-сцинтиграфия всего тела, ТО-тиреоидный остаток).

Данные УЗИ	Кол-во пациентов	СМТШ, %	СВТ, %
Количество пациентов с не визуализируемым ТО (n=41)	9	0,0	0,0-5,6
	19	0,1-0,4	1,1-16,1
	13	0,5-1,0	0,8-11,1
Количество пациентов с визуализируемым ТО (n=9)	1	0,0	2,3
	5	0,1-0,4	1,0-20,2
	3	0,5-1,0	7,0-17,2

По данным, представленным в таблице 28, у 82% пациентов контрольной группы методом УЗИ не был визуализирован ТО. У четырех из них он отсутствовал также по результатам СМТШ и СВТ, и после стимуляционного

теста состояние больных было определено как ремиссия заболевания. В контрольной группе с помощью ультразвукового сканирования функционирующая тиреоидная ткань определялась в 18% случаев, что было подтверждено результатами СВТ. Следует отметить, что у одного из этих больных фиксации радиометки при СМТШ выявлено не было. Можно предположить, что отсутствие функционирующей резидуальной ткани ЩЖ по совокупным данным УЗИ, СМТШ и СВТ является фактором благоприятного прогноза лечения ДРЩЖ.

#### ***Побочные явления после РЙТ у пациентов контрольной группы***

В таблице 29 отражены осложнения после радикальной РЙТ у больных, перенесших завершающую ТЭ.

***Таблица 29. Побочные эффекты пациентов контрольной группы после радикальной РЙТ. (РЙТ-радиойодтерапия).***

Вид осложнения	Контрольная группа (n=50)	
	Количество пациентов	% от группы
Без осложнений	36	72
Транзиторный отек шеи	8	16
Транзиторный отек слюнных желез	6	12

Как видно из таблицы 29, радикальная РЙТ не повлияла на самочувствие 36 пациентов. У 8 больных в первые двое суток после введения <sup>131</sup>I активностями от 3,0 до 4,2 ГБк развился отек мягких тканей шеи. Во всех этих наблюдениях накопление РФП по СМТШ варьировало в диапазоне 0–0,9%, а по СВТ от 0 до 16,1% и только у троих пациентов визуализировался ТО по данным УЗИ. Назначение преднизолона с супрастином, как это было описано ранее в главе «Клинический материал и методы исследований», по поводу острой лучевой реакции мягких тканей шеи потребовалось в двух

случаях, в которых фиксация по СМТШ была 0,7 и 0,9%. В течение недели отек в области ТО уменьшился. Остальным 6 больным из 8 и всем пациентам с явлениями сиалоаденита (n=6) симптомы купированы антигистаминными препаратами в сочетании с НПВС. Отметим, что частота развития лучевой реакции слюнных желез после РЙТ сопоставима с таковой в основной группе как после низкодозного, так и радикального режимов: 12%, 10% и 12% соответственно.

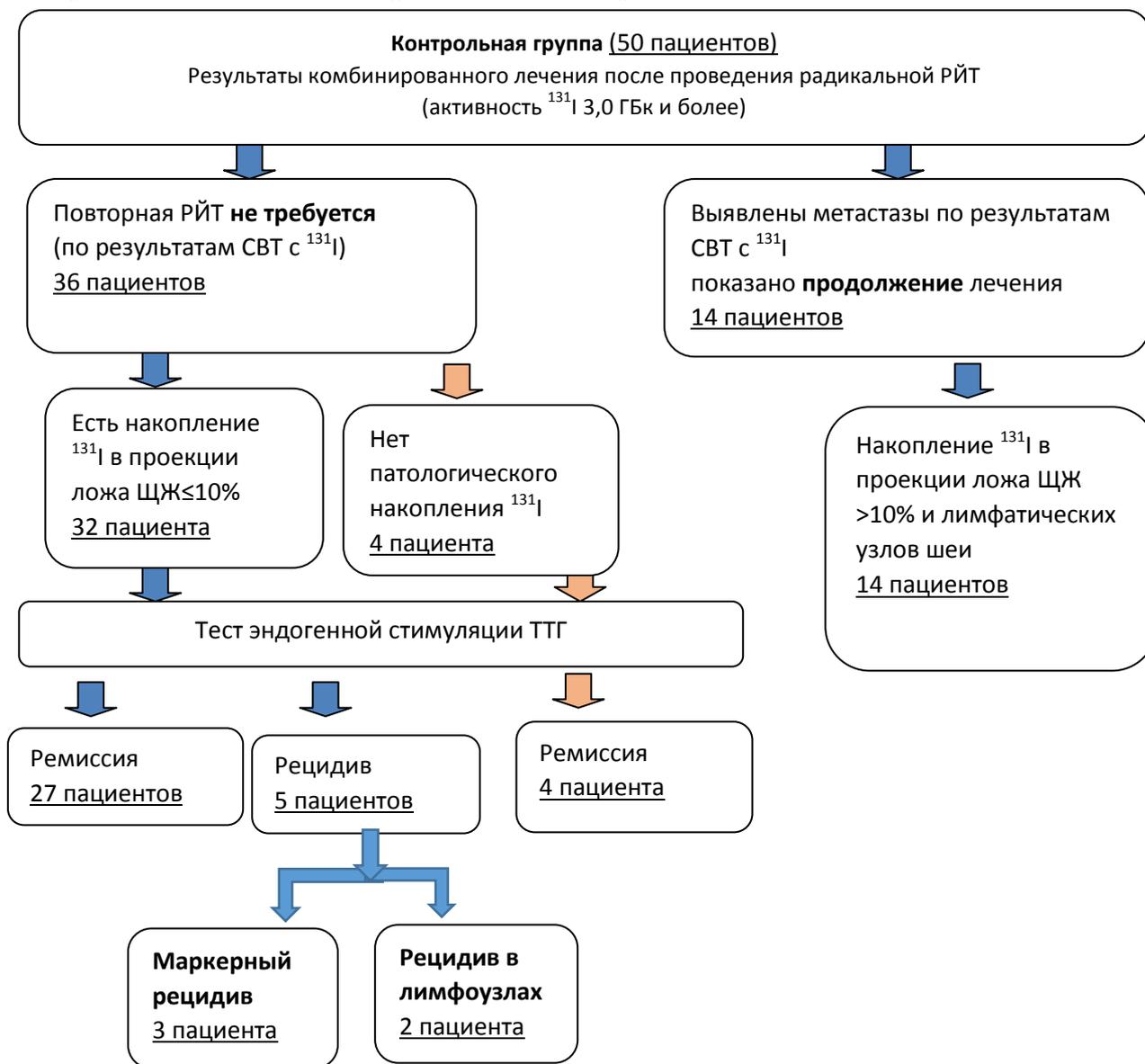
### ***Результаты комбинированного лечения пациентов контрольной группы***

В контрольной группе в 14 случаях из 50 наблюдений по данным планарной СВТ и ОФЭКТ-КТ выявлены регионарные метастазы, что указывало на незавершенную абляцию опухолевой ткани. В дальнейшем 9 больным из указанных 14 выполнено хирургическое лечение, и пять пациентов прошли повторный курс терапии  $^{131}\text{I}$ .

По результатам стимуляционного теста в 31 из 36 случаев не выявлено повышения стимулированного ТГ более 2,0 нг/мл, показатель АТ-ТГ оставался в пределах референсных значений, не обнаружено патологических образований при УЗИ мягких тканей шеи, что свидетельствовало о завершенной абляции тиреоидной и опухолевой ткани – ремиссии ДРЦЖ. У трех пациентов из 36 на фоне отмены L-T4 уровень ТГ определялся в диапазоне 5,5-32,3 нг/мл, однако по данным УЗИ и ОФЭКТ-КТ с  $^{123}\text{I}$  не было выявлено патологических образований, что было расценено как биохимический рецидив и явилось показанием к проведению дополнительного курса РЙТ. В оставшихся двух случаях из 36 наблюдений по результатам ОФЭКТ-КТ с  $^{123}\text{I}$  диагностированы метастазы в лимфатические узлы шеи без изменения их плотности и включения кальцинатов. Следует отметить, что методом УЗИ перед РЙТ ни у кого из них не определялось подозрительных изменений структуры, а по результатам послеоперационного гистологического исследования им уже была

установлена стадия заболевания N1. Всем пяти пациентам проведено повторное радионуклидное лечение, по результатам которого уровень ТГ нормализовался и при последующем стимуляционном тесте и обследовании через год не выявлено нарушения в строении лимфатических узлов.

Распределение больных контрольной группы в зависимости от результатов лечения представлено на рисунке 17.



**Рисунок 17.** Результаты лечения пациентов контрольной группы. (РИТ-радиойодтерапия, ЩЖ-щитовидная железа, СВТ-осцинтиграфия всего тела, ТТГ-тиреотропный гормон).

В результате динамического наблюдения уровня ТТГ после радионуклидного лечения в 6 случаях из 36 было выявлено нарушение супрессивного режима гормонотерапии. Значения ТТГ у этих пациентов варьировали в диапазоне от 0,5 до 3,2 мМЕ/л, и необходимо отметить, что у троих из них после проведения стимуляционного теста диагностирован биохимический рецидив заболевания.

***Статистический анализ факторов, повлиявших на результат лечения пациентов контрольной группы***

Для статистического анализа полученных данных использовался метод сопряженных таблиц с вычислением критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса (в тех случаях, где этого требовали особенности выборки) при уровне значимости  $p=0,05$ .

***Таблица 30. Распределение пациентов контрольной группы по параметрам достижения ремиссии и стадии N.***

	Количество пациентов с стадией N1	Количество пациентов с стадией N0
Количество пациентов, достигших ремиссии	10	21
Количество пациентов, не достигших ремиссии	14	5

Применив методику вычисления критерия  $\chi^2$ , изложенную в главе «Клинический материал и методы исследований», получили показатель  $\chi^2=6,5246667$ , который превышает табличное значение  $\chi^2=3,841$  при уровне значимости  $p=0,05$ . Следовательно, можно утверждать, что между столбцами таблицы 30 имеются статистически значимые отличия, а значит, при отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов достоверно повышается вероятность ремиссии заболевания.

Распределение пациентов по результатам лечения с учетом установленных стадий заболевания представлено в таблице 31.

**Таблица 31.** Сводная таблица стадий заболевания и результатов комбинированного лечения пациентов контрольной группы. (РЙТ-радиойодтерапия).

T	N	Количество пациентов контрольной группы (n=50)	Количество пациентов с прогрессированием после РЙТ	Количество пациентов с рецидивом	Количество пациентов с ремиссией
T1	N0	6	1	0	5
	N1	9	4	2	3
T2	N0	5	2	0	3
	N1	4	0	1	3
T3	N0	15	1	1	13
	N1	10	5	1	4
T4	N0	0	0	0	0
	N1	1	1	0	0
<b>ВСЕГО:</b>		<b>50</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>31</b>

Согласно данным, представленным в таблице 31, у большинства пациентов контрольной группы с прогрессированием ДРЦЖ (10 случаев из 14) верифицировано метастатическое поражение лимфатических узлов шеи. Кроме того, оно было выявлено у четверых из пяти больных, у которых через год после завершения комбинированного лечения по результатам ОФЭКТ-КТ с  $^{123}\text{I}$  обнаружены метастазы в лимфоузлах шеи, что соответствовало регионарному рецидиву заболевания. Следует отметить, что в контрольной группе из 24 пациентов со стадией N1 в 10 случаях была достигнута ремиссия, а в основной группе из 23 больных – у 11. Таким образом, можно утверждать, что даже у пациентов с неблагоприятным прогнозом лечения рассматриваемые методы подготовки к радикальной РЙТ равноэффективны.

Среди факторов, не оказавших статистически значимого влияния на рецидив ДРЦЖ, у пациентов контрольной группы при уровне значимости  $p=0,05$ , можно выделить следующие: возраст пациента на момент выявления заболевания ( $p=0,544$ ), показатели уровня ТТГ перед радикальной РЙТ ( $p=0,09$ ). Следует учесть, что данное исследование было проведено на малой выборке, и полученные данные могут быть скорректированы после анализа большего количества наблюдений.

Сравнивая результаты лечения основной и контрольной групп, отметим, что ремиссия ДРЦЖ была достигнута в 35 и 31 случае соответственно. В основной группе было выявлено 8 рецидивов заболевания, а в контрольной – 5 случаев. Статистическое сравнение двух групп по эффективности лечения проводилось с помощью Т-теста (при  $p<0,05$ ) и критерия  $\chi^2$ , что отражено в таблице 32.

Как видно из представленных данных, полученное значение  $\chi^2$  Пирсона для сравниваемых групп  $v=0,317$ , что меньше критического значения для уровня значимости  $p > 0,95$ .

При проведении Т-теста для пациентов настоящего исследования вычисленное значение  $v=0,579$ , при  $p<0,05$ . Следовательно, различия между контрольной и основной группами по рассмотренным параметрам статистически не значимы. Основываясь на полученных данных, можно утверждать, что низкодозная РЙТ и повторная операция как методы подготовки к радикальной терапии  $^{131}\text{I}$  равноэффективны.

**Таблица 32.** Показатели теста Хи-квадрат для сравнения результатов лечения пациентов в основной и контрольной группах. (а. В 0 (,0%) ячейках ожидаемая частота меньше 5. Минимальная ожидаемая частота равна 5,92. б. Вычисляется только для таблицы 2x2).

Таблица сопряженности

			Результаты		Итого
			Ремиссия	Рецидив	
Группы	Контрольная	Частота	31	5	36
		% в группе	86,1%	13,9%	100,0%
	Основная	Частота	35	8	43
		% в группе	81,4%	18,6%	100,0%
Итого		Частота	66	13	79
		% в группе	83,5%	16,5%	100,0%

$\chi^2$	Значение	Кол-во степеней свободы	Асимпт. значимость (2-стор.)	Точная значимость (2-стор.)	Точная значимость (1-стор.)
$\chi^2$ -квадрат Пирсона	<b>0,317<sup>a</sup></b>	1	<b>0,573</b>		
Поправка на непрерывность <sup>b</sup>	0,067	1	0,796		
Отношение правдоподобия	0,320	1	0,572		
Точный критерий Фишера				0,762	0,401
Линейно-линейная связь	0,313	1	0,576		
Кол-во валидных наблюдений	79				

**Сравнительная оценка результатов лечения больных основной и контрольной групп**

Сравнение эффективности двух вариантов комбинированного лечения, включающих в себя терапию <sup>131</sup>I сниженными активностями или повторную операцию, проводилось по соотношению количества пациентов с

выявленным прогрессированием ДРЩЖ, ремиссией заболевания, с регионарным или биохимическим рецидивом.

По результатам посттерапевтической сцинтиграфии после радикального этапа лучевого лечения в основной и контрольной группах выявлено 7 (14%) и 14 (28%) случаев с регионарными метастазами соответственно, что свидетельствовало о незавершенной абляции периферической опухолевой ткани. Кроме того, в контрольной группе у 8 пациентов (16%) из 50 вновь был выявлен значительный ГО.

У всех пациентов основной группы после низкодозной РЙТ интенсивное накопление РФП в проекции ложа ЩЖ не позволяло дифференцировать очаги патологической фиксации радиометки. При этом у пациентов с продолженным опухолевым ростом ( $n=7$ ) уровень накопления  $^{131}\text{I}$  варьировал от 13 до 35% (медиана 22%), что достоверно не отличалось в сравнении с данными остальных пациентов ( $p>0,05$ ). Таким образом, вероятнее всего, в указанных случаях после радиойодабляции низкими активностями имел место эффект перераспределения, и повторный курс РЙТ носил как диагностический, так и терапевтический характер.

Через год после завершения комбинированного лечения полная абляция как тиреоидного, так и опухолевого остатка наблюдалась в основной и контрольной группах с частотой 70% ( $n=35$ ) и 62% ( $n=31$ ) соответственно.

По результатам УЗИ мягких тканей шеи, КТ ОГК, СВТ с  $^{123}\text{I}$  и уровню стимулированного ТГ биохимический и регионарный рецидивы заболевания в основной группе выявлены в 5 случаях (10%) и 3 (6%), а в контрольной – у 3 (6%) и 2 (4%) больных соответственно.

При динамическом наблюдении через год после завершения комбинированного лечения, у 15 (30%) и 26 (52%) пациентов основной и контрольной групп сохранялись послеоперационные осложнения. Побочные явления после первого курса РЙТ в исследуемых группах определялись с сопоставимой частотой: у 17 (34%) и 14 (28%) больных соответственно.

Следует отметить, что осложнения радионуклидного лечения были преходящие и в дальнейшем на протяжении наблюдения в течение года не проявлялись.

Таким образом, оба метода подготовки к радикальной РИТ равноэффективны, однако общее количество осложнений комбинированного лечения ДРЦЖ в группе, прошедшей низкодозную радиойодабляцию, было меньше, чем в группе после завершающей ТЭ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост заболеваемости ДРЦЖ в Российской Федерации и во всем мире, а также частое его выявление на поздних стадиях делают значимыми исследования новых способов диагностики и лечения тиреоидного рака [65, 119]. В подавляющем большинстве случаев больным ДРЦЖ показано комбинированное лечение, включающее в себя хирургический этап, супрессивную гормонотерапию препаратами левотироксина и радионуклидную терапию  $^{131}\text{I}$ .

Начальным этапом лечения ДРЦЖ является операция, при этом не существует единых рекомендаций по поводу достаточного объема хирургического вмешательства: при схожей клинической картине заболевания может выполняться как органосохраняющая операция, так и тотальная тиреоидэктомия с превентивной лимфодиссекцией [10, 41, 55]. После проведения хирургического этапа комбинированного лечения, по данным разных авторов, наблюдается от 12 до 39% больных со значительным тиреоидным остатком [5, 52, 55, 134]. Более широкая доступность радиойодтерапии и изменившиеся представления о показаниях к ней делают актуальными проблемы как наблюдения данных пациентов, так и планирования для них радионуклидной терапии.

Основными ограничениями для применения радиойодтерапии радикальными активностями у пациентов, перенесших органосохраняющую операцию, являются: снижение эффективности такого лечения, а также риск развития асфиксии вследствие лучевого отека значительного по объему остатка резидуальной тиреоидной ткани [22, 55, 127]. До недавнего времени единственным способом его элиминации являлась завершающая тиреоидэктомия, которая нередко приводит к увеличению количества осложнений и ухудшению качества жизни пациентов. В настоящее время уже существуют единичные исследования, которые показывают, что однократная низкодозная радиойодтерапия безопасна даже при большом тиреоидном

остатке [127, 228]. Однако отдаленные результаты такого радионуклидного лечения нельзя признать удовлетворительными, поскольку в 53–61% случаев выявляются рецидивы, вероятнее всего, обусловленные перераспределением большей части терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  в остаточную тиреоидную ткань, и отсутствием периферической абляции опухолевой ткани и микрометастазов. Таким образом, радиойодабляция низкими активностями не может рассматриваться в качестве эффективного завершающего этапа лечения. В целом, улучшение результатов лечения заболевания может быть достигнуто благодаря повышению эффективности существующих методов терапии, а также уменьшению побочных эффектов от них.

До сих пор не проведено исследований, посвященных использованию низкодозной радиойодабляции в качестве этапа подготовки пациентов с ДРЦЖ к радикальной терапии  $^{131}\text{I}$ , что послужило причиной для выполнения данной работы.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы при значительном остатке тиреоидной ткани.

### **Задачи исследования**

1. Определить критерии недостаточной эффективности и безопасности радикальной радиойодтерапии после нерадикального хирургического лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

2. Усовершенствовать методику радиойодтерапии для абляции значительного тиреоидного остатка у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

3. Провести сравнительный анализ результатов и безопасности лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы с

применением низкодозного радионуклидного и хирургического методов удаления тиреоидного остатка.

4. Определить показания к низкодозной абляции избыточного резидуального объема ткани щитовидной железы.

Для решения поставленных задач был проведен анализ результатов обследования и лечения 100 больных ДРЩЖ, разделенных на группы в зависимости от вида санации ложа щитовидной железы от избыточной тиреоидной ткани перед радикальной терапией  $^{131}\text{I}$ .

Основная группа представлена 50 пациентами, прошедшими хирургическое лечение, у которых при обследовании перед радиойодтерапией на фоне состояния гипотиреоза и безйодной диеты при сцинтиграфии мягких тканей шеи был выявлен значительный тиреоидный остаток. Указанием на его наличие было накопление технециевой радиометки в проекции ложа щитовидной железы более 1,0% от счета над всем телом, что на основании изученных литературных данных ставило под сомнение безопасность и радикальность планируемого радионуклидного лечения [228]. Повторная операция в основной группе не выполнялась, поскольку в 37 случаях от нее отказались, а у 13 больных риск анестезиологических осложнений оценивался как высокий. Всем пациентам основной группы с целью подготовки к радикальному радионуклидному лечению на первом этапе проводилась терапия сниженными активностями  $^{131}\text{I}$  в диапазоне от 1,2 до 2,2 ГБк. Наименьшая активность радиоактивного йода указанного диапазона (1,2 ГБк) назначалась в случаях, когда риск развития побочных эффектов оценивался как наибольший в связи с захватом технециевой метки при сцинтиграфии мягких тканей шеи  $\geq 2,0\%$ . Больным при фиксации  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата меньше 2,0% была назначена активность  $^{131}\text{I}$  от 1,3 до 2,2 ГБк, так как у них вероятность развития лучевых осложнений считалась меньшей.

В контрольную группу вошли 50 больных ДРЩЖ, у которых по данным УЗИ после первой операции был подтвержден значительный объем тиреоидного остатка. Как следовало из представленной документации, в 31 случае первоначально была запланирована гемитиреоидэктомия: у 20 пациентов – в связи с клинической стадией заболевания T1-2, еще у 11 – поскольку операция выполнялась по поводу узлового зоба, а злокачественная опухоль была выявлена по результатам гистологического исследования. Завершающая тиреоидэктомия у данного 31 больного потребовалась в связи с выявлением множественных фокусов опухоли или прорастанием капсулы железы. В остальных 19 наблюдениях контрольной группы, согласно представленным документам, проведенное хирургическое лечение описывалось как тиреоидэктомия. Показания к повторному лечению у них были сформированы на основании ультразвуковой находки, а именно: выявлен тиреоидный остаток объемом более 4,0 мл. С целью санации ложа щитовидной железы в указанных 50 случаях вторым этапом выполнялась традиционная завершающая тиреоидэктомия. В контрольную группу не включались больные с тремя и более оперативными вмешательствами.

В исследуемой выборке представлены 84 женщины и 16 мужчин, в возрасте от 12 до 79 лет, в среднем  $44 \pm 35,1$  лет. Все они прошли обследование и радиоiodотерапию в РНЦРР в период с 2011 по 2014 гг. Статистический анализ не установил значимых различий между основной и контрольной группами по параметрам пола ( $p=1,0$ ), возраста выявления заболевания ( $p=0,5$ ), стадии болезни ( $p=0,7$ ), гистологической форме ДРЩЖ ( $p=0,4$ ), что дало основание считать данные исследуемых пациентов сопоставимыми. Длительность наблюдения для всей выборки пациентов составила от 12 до 50 месяцев, в среднем  $37 \pm 13$  месяцев.

Во время подготовки к радионуклидной терапии всем пациентам выполнялось обследование клинико-инструментальными методами,

включавшее в себя: сцинтиграфию мягких тканей шеи, УЗИ мягких тканей шеи, КТ ОГК, оценку показателей ТТГ, ТГ и АТ-ТГ.

Ключевым критерием для включения пациентов в исследование являлись результаты сцинтиграфии мягких тканей шеи с количественным вычислением захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата от всего тела. В основную группу входили пациенты с накоплением технециевой метки более 1,0%, а в контрольную группу – строго меньше указанной границы.

УЗИ мягких тканей шеи проводилось с целью выявления тиреоидного остатка и оценки структурных изменений в регионарных лимфатических узлах. С помощью программного обеспечения аппарата УЗИ вычислялся объем остаточной тиреоидной ткани. Критерием включения пациентов в настоящую работу было отсутствие УЗ-признаков регионарных метастазов.

В случае выявления при КТ ОГК признаков отдаленного метастазирования больные в исследование также не включались.

Во всех наблюдениях через 2-5 дней после радиойодтерапии проводилась планарная сцинтиграфия всего тела с  $^{131}\text{I}$ , при которой визуально оценивалась локализация очагов гиперфиксации радиофармпрепарата, их размеры, рассчитывался суммарный захват радиометки в них относительно накопления во всем теле.

Сцинтиграфия всего тела с йодной меткой дополнялась ОФЭКТ-КТ с целью дифференциальной диагностики ее накопления в тиреоидной ткани и лимфатических узлах шеи. Из наблюдаемых 100 пациентов указанное исследование выполнено: в 20 случаях с  $^{131}\text{I}$  и 13 больным с  $^{123}\text{I}$ .

Все перечисленные радионуклидные исследования выполнялись на однофотонных эмиссионных томографах Siemens Simbia (Германия) и Nucline DH-V Spirit (Венгрия), а также с помощью гибридной системы Philips Precedence (Нидерланды), оснащенной гамма-камерой и 16-срезовой конфигурацией КТ.

Первичные результаты лечения оценивались на основании посттерапевтической сцинтиграфии всего тела после радикальной радиойодтерапии. При накоплении радиофармпрепарата в проекции ложа щитовидной железы более 10% от счета над всем телом сцинтиграфическая картина указывала на наличие значительного тиреоидного остатка, что являлось основанием для проведения повторного курса радикальной радиойодтерапии. В случаях обнаружения захвата радиометки в регионарных или отдаленных метастазах, свидетельствовавших о прогрессировании ДРЦЖ, пациентам назначалось повторное хирургическое или радионуклидное лечение. Если патологических очагов фиксации  $^{131}\text{I}$  не было выявлено или фиксировалось изолированное его накопление в проекции ложа щитовидной железы менее 10% от счета над всем телом, пациентам рекомендовалось динамическое наблюдение и по прошествии 9–12 месяцев после завершения комбинированного лечения – выполнение сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$  и стимуляционного теста с целью выявления скрытых на фоне супрессивной гормонотерапии рецидивов заболевания.

В случаях, когда в течение года наблюдения после радикального радионуклидного лечения по данным сонографии мягких тканей шеи, КТ ОГК и сцинтиграфии всего тела с  $^{123}\text{I}$  патологии не было выявлено, уровень базального и стимулированного ТГ оставался менее 2,0 нг/мл при показателях АТ-ТГ в пределах референсных значений, считалось, что пациент достиг ремиссии заболевания. На биохимический рецидив указывало изолированное повышение ТГ более 2,0 нг/мл при отсутствии патологической фиксации радиофармпрепарата при сцинтиграфии всего тела с  $^{123}\text{I}$ , а также данных о структурных изменениях по результатам УЗИ шеи, КТ ОГК и ОФЭКТ-КТ. Сочетанное увеличение уровня ТГ и выявление метастатически измененных лимфоузлов, подтвержденное ОФЭКТ-КТ с  $^{123}\text{I}$ , свидетельствовало о регионарном рецидиве.

Перед низкодозной радиоiodабляцией методом ультразвукового сканирования наличие значительного тиреоидного остатка у больных основной группы не определялось в 18 случаях (36%) из 50. Поскольку УЗИ у этих пациентов проводилось в первые три месяца после операции, наиболее вероятно, что послеоперационный отек мягких тканей шеи затруднял визуализацию исследуемой области.

Низкий показатель стимулированного ТГ перед радионуклидным лечением не являлся достоверным предиктором отсутствия значительного тиреоидного остатка. Так, например, у четырех пациентов основной группы перед проведением низкодозной радионуклидной терапии уровень данного онкомаркера был менее 2,0 нг/мл. Однако по результатам сцинтиграфии мягких тканей шеи и сцинтиграфии всего тела у этих больных было выявлено накопление РФП в проекции ложа ЩЖ более 1,8% и 12,7% соответственно, что подтверждало наличие у них функционирующей ткани щитовидной железы.

В основной группе уровень ТТГ перед низкодозной радиоiodтерапией варьировал в пределах от 0,16 до 94,0 мМЕ/л и составил в среднем  $23,1 \pm 18,5$  мМЕ/л. При этом у 34 пациентов из 50 показатели данного гормона не достигли рекомендуемых в литературе значений  $\geq 30,0$  мМЕ/л, по нашему мнению, именно в силу большого объема функционирующей резидуальной ткани щитовидной железы. При статистическом анализе выявлена положительная корреляционная зависимость между значениями ТТГ менее 30 мМЕ/л и наличием значительного тиреоидного остатка:  $r=0,6$  при  $p<0,05$ . Вследствие чего можно сделать вывод, что указанный уровень ТТГ является достоверным признаком большого объема функционирующей тиреоидной ткани.

В основной группе с помощью статистического анализа с применением критерия Спирмена была обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между показателем ТТГ и накоплением радиофармпрепарата

при сцинтиграфии мягких тканей шеи:  $r = -0,78$  при  $p < 0,05$ . Из этого следует, что чем больше накопление технециевой метки, тем меньший следует ожидать уровень ТТГ.

После радикальной радиойодтерапии по данным посттерапевтической сцинтиграфии у 11 пациентов основной группы из 50 повторно выявлено неинтенсивное накопление  $^{131}\text{I}$  в диапазоне 0,1–1,2% от счета над всем телом, в связи с чем им рекомендовано динамическое наблюдение и обследование через год. При ретроспективном анализе результатов обследования указанных 11 больных получено, что во всех случаях перед низкодозной радиойодабляцией захват технециевой метки при сцинтиграфии мягких тканей шеи был  $\geq 1,8\%$  (ДИ 95% [1,9; 3,2]), показатель ТТГ составлял  $< 30,0$  мМЕ/мл (ДИ 95% [0,2; 29,5]), а после радиойодабляции сниженными активностями фиксация радиометки в проекции ложа щитовидной железы определялась  $\geq 12,7\%$  (ДИ 95% [13,2; 35,0]). Поскольку у данных пациентов через год после завершения комбинированного лечения при обследовании подтверждена ремиссия заболевания, можно констатировать, что после низкодозной радиойодтерапии у них не произошла полная абляция тиреоидного остатка. Вероятнее всего, в совокупности эти показатели (ТТГ  $< 30,0$  мМЕ/мл, захват радиометки при СМТШ  $\geq 1,8\%$  и СВТ  $\geq 12,7\%$ ) могут быть рассмотрены как уточненные критерии недостаточной эффективности для проведения радикальной радиойодтерапии, при выявлении которых требуется радионуклидная или хирургическая санация ложа щитовидной железы.

В ходе статистического анализа результатов обследования и терапии пациентов обеих групп удалось выделить ряд факторов, положительно влияющих на успешность комбинированного лечения вне зависимости от выбранной тактики подготовки к радикальной радиойодтерапии: отсутствие метастазов в лимфатических узлах шеи в сочетании с показателями ТГ  $< 2,0$  нг/мл при АТ-ТГ  $< 60$  мМЕ/л. Статистическое исследование имеющихся

наблюдений в основной и контрольной группах (n=100) показало значимое влияние на исход комбинированного лечения установленной стадии N0/N1 перед проведением радиойодтерапии ( $p=0,02/p=0,04$ ). Таким образом, наличие регионарных метастазов достоверно увеличивает вероятность рецидива и прогрессирования ДРЦЖ, тогда как при стадии N0 выше вероятность достижения ремиссии заболевания при любой тактике лечения ( $p=0,02/p=0,04$ ).

Были изучены и другие параметры, которые, согласно литературным данным, следует учитывать при прогнозировании успешности лечения ДРЦЖ. Не было выявлено статистически значимых связей между достижением ремиссии заболевания и следующими факторами: возраст до 45 лет на момент выявления заболевания ( $p_{\text{осн. гр.}}=0,341$ ,  $p_{\text{конт. гр.}}=0,544$ ), уровень ТТГ  $\geq 30,0$  мМЕ/мл перед радикальной РЙТ ( $p_{\text{осн. гр.}}=0,113$ ,  $p_{\text{конт. гр.}}=0,09$ ), стадией заболевания T ( $p_{\text{осн. гр.}}=0,189$ ,  $p_{\text{конт. гр.}}=0,411$ ).

По данным статистического анализа результатов обследования пациентов основной группы, не выявлено взаимосвязи между исходом лечения и следующими параметрами: функциональной активностью резидуальной тиреоидной ткани перед лечением ( $p=0,38$ ), наличием остатка тиреоидной ткани или лимфаденопатии по данным УЗИ ( $p=0,75$ ), показателями биохимических маркеров ( $p=0,85$ ).

Изучение результатов лечения 15 пациентов основной группы с наиболее благоприятным прогнозом, а именно: стимулированный ТГ был менее 2,0 нг/мл перед радикальной радиойодтерапии и отсутствовал патологический захват радиойода после нее – показало у них полную абляцию остаточной тиреоидной и опухолевой тканей. Высказана гипотеза, что повторный курс терапии радиоактивным йодом этим больным не требовался. Однако в двух (13%) из указанных 15 наблюдений при обследовании через год после завершения лечения выявлены регионарные метастазы, а в остальных 13 случаях (87%) наблюдалась ремиссия. На

основании анализа полученных данных мы пришли к выводу, что проведение радикальной радиойодтерапии после низкодозной обязательно для всех пациентов со значительным тиреоидным остатком.

Исследование показало, что не существует факторов, которые могли бы лимитировать применение высокодозной радиойодтерапии после радиойодабляции низкими активностями, что противоречит существующим в литературе попыткам ограничить радионуклидное лечение ДРЦЖ только одним курсом низкодозной терапии радиоактивным йодом. [?]

Продолжительность лечения от выполнения операции до радикальной радиойодтерапии в основной группе варьировала в диапазоне от 7 месяцев до четырех лет (в среднем 17 месяцев  $\pm 8,1$  месяц). У пациентов контрольной группы комбинированное лечение заняло от одного месяца до двух лет (в среднем 7 месяцев  $\pm 1,5$  месяца). Увеличение общей продолжительности лечения в основной группе обусловлено выполнением низкодозной радиойодабляции для санации ложа щитовидной железы от избыточного тиреоидного остатка, после которой необходимо не менее четырех-пяти месяцев для достижения терапевтического эффекта и подготовки к радикальной радиойодтерапии.

После хирургического лечения ДРЦЖ осложнения наблюдались у 14 пациентов (28%) контрольной группы и у 13 больных (26%) – основной. В контрольной группе основным типом осложнений был гипопаратиреоз (n=11), что, вероятнее всего, обусловлено объемом первой операции, так как все 11 случаев выявлены после тиреоидэктомии и субтотальной тиреоидэктомии. В основной группе в большинстве наблюдений после операции определялось нарушение фонации (n=8). После завершающей тиреоидэктомии к общему количеству осложнений у пациентов контрольной группы добавились 5 случаев нарушения обмена кальция и 7 – паралича голосовой связки. Резюмируя полученные данные, укажем, что через год

после завершения комбинированного лечения у всех пациентов основной и контрольной групп сохранялись послеоперационные осложнения: в 26% (n=13) и 52% (n=26) соответственно.

По данным посттерапевтической сцинтиграфии всего тела после радикальной радионуклидной терапии в основной и контрольной группах выявлено 7 (14%) и 14 (28%) случаев с регионарными метастазами соответственно, что свидетельствовало о незавершенной абляции периферической опухолевой ткани. Кроме того, несмотря на проведенную завершающую тиреоидэктомию подготовка к радикальной радиойодтерапии оказалась неэффективной у 8 пациентов (16%) контрольной группы: по результатам посттерапевтической сцинтиграфии всего тела у них определялся захват радиометки в проекции ложа щитовидной железы более 10% от счета над всем телом, что указывало на наличие значительного тиреоидного остатка. В основной группе после радикальной радиойодтерапии не выявлено ни одного подобного случая.

Важно отметить, что все побочные явления после низкодозной радиойодабляции носили преходящий характер и не возобновлялись в течение всего периода наблюдения больных основной группы. Отметим, что после выполнения низкодозной радиойодабляции активностями от 1,6 до 2,2 ГБк у 11 пациентов (22%) основной группы выявлен транзиторный отек шеи. При сцинтиграфии мягких тканей шеи и сцинтиграфии всего тела в указанных случаях была выявлена фиксация радиометки в виде солитарного очага в проекции ложа щитовидной железы близко к срединной линии шеи: более 1,8% и более 12,7% соответственно. В то время как у пациентов с аналогичными значениями накопления РФП при сцинтиграфии мягких тканей шеи и сцинтиграфии всего тела, полученными при суммировании показателей от нескольких очагов, после введения сопоставимых активностей  $^{131}\text{I}$  подобных побочных явлений не наблюдалось. Таким образом, можно заключить, что накопление технециевой метки  $>1,8\%$  от

счета над всем телом в виде одиночного очага близко от срединной линии шеи является показанием к проведению низкодозной радиоiodабляции активностью 1,2 ГБк. Следует сказать, что частота развития лучевого сиалоаденита после радиоiodтерапии у больных контрольной группы (12%) была сопоставима с таковой в основной как после низкодозного, так и после радикального режимов: 10% и 12% соответственно.

Сравнивая ближайшие результаты лечения больных основной и контрольной групп, по данным обследования через год после радикальной радиоiodтерапии полная абляция тиреоидного и опухолевого остатка подтвердилась в 35 (70%) и 31 (62%) наблюдениях соответственно, что указывало на ремиссию ДРЩЖ. По результатам УЗИ мягких тканей шеи, КТ ОГК, сцинтиграфии всего тела с  $^{123}\text{I}$  и анализа уровня стимулированного ТГ вследствие недостаточного терапевтического воздействия на остаточную опухолевую ткань были выявлены биохимический и регионарный рецидивы заболевания: в основной группе в 5 (10%) и 3 случаях (6%), а в контрольной – у 3 (6%) и 2 больных (4%) соответственно.

При обнаружении кальцинации лимфатических узлов больным выполнялась лимфодиссекция. Если же при наличии накопления  $^{123}\text{I}$  не обнаруживалось структурных изменений в пораженных узлах, пациентам проводился повторный курс радиоiodтерапии в радикальном режиме, после которого патологической фиксации радиометки не наблюдалось и при повторном стимуляционном тесте значение ТГ не превышало 2,0 нг/мл ни в одном из случаев. Тем самым были подтверждены наши результаты, изложенные в ранее опубликованной работе: структурно неизмененные лимфатические узлы могут быть излечены с помощью повторной радионуклидной терапии [29].

Статистическое сравнение эффективности комбинированного лечения в двух группах пациентов, прошедших подготовку к радикальной радиоiodтерапии лучевым и хирургическим методами, проводилось с

помощью Т-теста и критерия  $\chi^2$ . Было выявлено, что показатели достижения ремиссии заболевания в обеих группах статистически сопоставимы: значение  $v=0,579$  при  $p<0,05$  и  $v=0,317$  при уровне значимости  $p>0,95$  соответственно. Таким образом, можно утверждать, что низкодозная радиойодабляция и повторная операция как методы подготовки к радикальной терапии  $^{131}\text{I}$  равноэффективны.

Таким образом, при подготовке к радикальной радиойодтерапии как завершающая тиреоидэктомия, так и низкодозная радиойодабляция обладают равной эффективностью. Однако при терапии низкими активностями  $^{131}\text{I}$  у больных встречается существенно меньше осложнений, чем после хирургического удаления тиреоидного остатка.

## ВЫВОДЫ

1. Критериями недостаточной эффективности и безопасности радикальной радиоiodтерапии, при которых требуется радионуклидная или хирургическая санация ложа щитовидной железы, являются: накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата по сцинтиграфии мягких тканей шеи  $\geq 1,8\%$  (ДИ 95% [1,9; 3,2]) с уровнем стимулированного ТТГ менее 30,0 мМЕ/мл (ДИ 95% [0,2; 29,5]), а также фиксация  $^{131}\text{I}$  при сцинтиграфии всего тела после низкодозной радиоiodабляции в проекции ложа щитовидной железы  $\geq 12,8\%$  (ДИ 95% [13,2; 35,0]).

2. У пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы после нерадикальной операции радиоiodабляция сниженными активностями от 1,2 до 2,2 ГБк может применяться с целью удаления избыточного тиреоидного остатка.

3. У больных дифференцированным раком щитовидной железы, прошедших нерадикальное хирургическое лечение, низкодозная терапия  $^{131}\text{I}$  и повторная операция в качестве этапов комбинированного лечения, предшествующих радикальной радиоiodтерапии, были равноэффективны: ремиссия достигнута в 35 (70%) и 31 (62%) случае соответственно.

4. Общее количество осложнений комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы в группе, прошедшей низкодозную радиоiodабляцию, было в два раза меньше, чем в группе после завершающей тиреоидэктомии: 13 (26%) и 26 (52%) наблюдений соответственно.

5. Показаниями к применению низкодозной радиоiodтерапии являются: наличие значительного тиреоидного остатка после нерадикальной операции, отсутствие регионарного или отдаленного метастатического распространения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При сцинтиграфии мягких тканей шеи захват метки по технецию 1,8% и более от счета над всем телом у больного является фактором риска лучевого отека шеи, а также неэффективности радиойодтерапии радикальными активностями. Поэтому такому пациенту показана санация ложа щитовидной железы.

2. Наличие у больных дифференцированным раком щитовидной железы, перенесших нерадикальное хирургическое лечение, регионарных и отдаленных метастазов является показанием к завершающей тиреоидэктомии, так как проведение радикальной радиойодтерапии становится возможным в более ранние сроки.

3. Низкодозную радиойодабляцию следует рассматривать в качестве возможной методики подготовки пациентов к радикальной радиойодтерапии при отсутствии данных о диссеминации опухолевого процесса. В случае, если при сцинтиграфии мягких тканей шеи выявлено накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата тиреоидным остатком 1,0–1,8%, – показано применение максимальной терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  в интервале 1,4–2,2 ГБк.

4. Накопление радиометки при сцинтиграфии мягких тканей шеи более 1,8% в виде солитарного очага является показанием к проведению низкодозной радиойодабляции с минимальной возможной активностью (1,2 ГБк) с целью предупреждения развития лучевого отека.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аристархов В.Г., Шилова М.И. К вопросу о кардиальных осложнениях у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы T1–T2, получающих супрессивную и заместительную гормонотерапию // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – №1(25). – С. 38–43.
2. Афанасьева З.А. Комплексная диагностика, лечение и реабилитация больных раком щитовидной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.03 / З.А. Афанасьева; СПб., 2006. – 27 с.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология (руководство). – М.: Медицина, 2007. – 816 с.
4. Баранаускас З.Л. Возможности применения <sup>131</sup>I в комплексном лечении дифференцированного рака щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / З.Л. Баранаускас; Вильнюс, 1990. – 12 с.
5. Барчук А. С. Рецидивы дифференцированного рака щитовидной железы // Практическая онкология. – 2007. – Т.8, №1. – С.35–41.
6. Батаева Р.С. Значение метода трехмерной эхографии в оценке объема щитовидной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Р.С. Батаева; М., 2004. – 119 с.
7. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Мудунов А.М., Румянцев П.О., Слепцов И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г. // Эндокринная хирургия. – 2015. – Т.9, №3. – С. 7–14.
8. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза // Практическая Онкология. – 2007. – Т.8, №1. – С. 1–8.

9. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы: пер. с англ. / под ред. Л. И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
10. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. – 3-е изд. – СПб.: Питер, 2006. – 368 с.
11. Валдина Е.А. Повторные операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы // Вопросы онкологии. – 1999. – Т.45, №3. – С. 308–311.
12. Ванушко В.Э. Комментарий к европейскому консенсусу по диагностике и лечению высококодифференцированного рака щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т.2, №3. – С. 8–9.
13. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Гарбузов П.И. и соавт. Рак щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т.52, №4. – С. 43–53.
14. Галушко Д.А. Роль гибридных методов исследований в оптимизации диагностики и тактики лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Д.А. Галушко; М., 2013. – 157 с.
15. Гарбузов П.И. Алгоритмы диагностики и лечения высококодифференцированного рака щитовидной железы // Клиническая тиреоидология. – 2003. – Т.1, №3. – С. 12–18.
16. Гарбузов П.И. Радиойодтерапия заболеваний щитовидной железы (диффузный токсический зоб, рак щитовидной железы): Аналитический обзор. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.rosoncoweb.ru/library/radiology/007.pdf>, свободный (дата обращения 11.02.2017).
17. Гинзбург Г.А. О необходимости превентивного удаления паратрахеальной клетчатки при дифференцированном раке щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – С. 32.

18. Давыдов Г.А., Олейник Н.А., Матвеевко Е.Г., Давыдова Е.В., Гулевич Е.В. Двухиндикаторная сцинтиграфия в диагностике рака щитовидной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2006. – Т.51, №4. – С. 52–57.
19. Дайхес Н.А., Назарочкин Ю.В., Трофимов Е.И., Харитонов Д.А., Фуки Е.М. Профилактика нарушений иннервации гортани при лечении больных узловыми заболеваниями щитовидной железы: Методические рекомендации. – М.; Астрахань, 2007. – 58 с.
20. Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф. Радиационная эндокринология. – М.: Медицина, 1993. – 223 с.
21. Демидчик Ю.Е., Гедревич З.Э., Барановский О.А. Результаты радиойодтерапии у детей с отдаленными метастазами дифференцированного рака щитовидной железы // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Ч.2 – С. 34.
22. Джужа Д.А., Ларин А.С., Черенько С.М., Горобейко М.Б. Объем остаточной тиреоидной ткани и эффективность постоперационной радиойодтерапии больных с дифференцированными формами рака щитовидной железы // Онкология. – 2002. – Т.4, №3. – С. 197–199.
23. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы: Нац. клин. рек., прин. на XI Рос. онколог. конгрессе и IV Всерос. тиреоидолог. конгрессе // Эндокринная хирургия. – 2008. - №1(2). – С. 3–5.
24. Дрозд В.М. Методические основы использования ультразвукового метода определения размеров щитовидной железы у детей // Медицинские Новости. – 1999. – №80. – С. 66–68.
25. Зубовский Г.А., Тарарухина О.Б. Микросцинтиграфия в диагностике опухолей щитовидной железы // Материалы конференции, посвящённой 80-летию РНЦРР МЗ РФ. 1924-2004. – М., 2004. – С. 92.

26. Ионова Е.А. Ультразвуковое исследование на этапах хирургического лечения узловой патологии щитовидной железы: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.19 / Е.А. Ионова; М., 2008. – 304 с.
27. Исмаилов С.И., Насырхаджаев Я.Б., Нугманова Л.Б. Диагностика рака щитовидной железы // Материалы Всероссийского научного форума «Радиология 2005». – М., 2005. – С. 154.
28. Казарян А.К., Балаян А.Б., Балаян Б.Г., Хачатрян П.С. Возможности метода ультразвукового исследования в диагностике злокачественных образований щитовидной железы. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.medlib.am/articles/Ghazaryan\(VKH09-1\).pdf](http://www.medlib.am/articles/Ghazaryan(VKH09-1).pdf), свободный (дата обращения: 19.01.2017).
29. Каралкина М.А., Василенко Е.И., Фомин Д.К., Галушко Д.А. Рестадирирование дифференцированного рака щитовидной железы по данным ОФЭКТ-КТ после радиойодтерапии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – №11(3). – С. 17–23.
30. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Практическое руководство. Т. 2. – Томск: STT, 2004. – 394 с.
31. Любаев В.Л., Пачес А.И., Бржезовский В.Ж. Спорные вопросы в тактике лечения дифференцированного рака щитовидной железы // Материалы 3-го съезда онкологов и радиологов СНГ, 25-28 мая 2004 г. – Минск: Тонпик, 2004. – Ч. 2. – С. 30–31.
32. Майор Н.Н., Цодикова Л.Б. Пункционная цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: возможности и ограничения метода // Архив патологии. – 1996. – №2. – С. 74–78.
33. Материал 15 Конгресса Европейской ассоциации ядерной медицины [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. [Б.м.]: Takeda, cop 2010. Режим доступа: [http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2002g/4/Materialy\\_](http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2002g/4/Materialy_)

15\_Kongressa\_Evropеiskoi\_Associacii\_Yadernoi\_Mediciny.html, свободный (дата обращения 15.01.2017)

34. Матящук С.И., Найда Ю.Н., Шелковой Е.А., Недзельская О.Н. Показания к пункционной биопсии узлов щитовидной железы. [Электронный ресурс]. URL: <http://uzlovoyzob.com/2010-09-25-14-37-36/182-2011-02-28-20-56-40.html>, свободный (дата обращения 11.02.2017).

35. Митьков В.В., Батаева Р.С., Митькова М.Д. Трехмерная эхография в оценке объема щитовидной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – №4. – С. 35–41.

36. Михеева Н.В. Ультразвуковое исследование и сцинтиграфия в диагностике очаговых поражений щитовидной железы различного происхождения. [Электронный ресурс]. URL: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/miheeva\\_v8.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/miheeva_v8.htm), свободный (дата обращения 15.01.17).

37. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под. ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: STT, 2010. – Т.2. – 418 с.

38. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под. ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: STT, 2010. – Т.1. – 290 с.

39. Олейник В.А., Безверхая Т.П. Диагностика рака щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 1995. – №5. – С. 37–40.

40. Паршков Е.М., Чеботарева И.В., Северская Н.В. Опухолевые маркеры в диагностике, оценке эффективности лечения и послеоперационном мониторинге больных раком щитовидной железы: Аналитический обзор. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rosoncoweb.ru/library/radiology/006.pdf>, свободный (дата обращения 27.12.2016).

41. Пачес А.И. Рак щитовидной железы // Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 2000. – С. 379–407.
42. Петрова Г.В., Грецова О.П., Харченко Н.В. Злокачественные новообразования щитовидной железы в России (1989–2005 гг.) // Материалы межрегиональной конференции с международным участием. – Екатеринбург, 2007. – С. 224–225.
43. Подольхова Н.В. Эффективность радиойодтерапии у больных раком щитовидной железы с метастазами в легкие и средостение: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Н.В. Подольхова; Обнинск, 2007. – 234 с.
44. Полоз Т.Л., Шевченко С.П. Проблемы цитологической диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 6(48). – С. 62–66.
45. Поляков В.Г. Повторные операции при раке щитовидной железы у детей // Одиннадцатый (Тринадцатый) Российский симпозиум по хирургической эндокринологии с Международным участием. СПб., 2003. – С. 119–122.
46. Практическая эндокринология / под ред. Г.А. Мельниченко. – М.: Практическая медицина, 2009. – 352 с.
47. Пропп Р.М., Пачес А.И. Рак щитовидной железы. – М.: Медицина, 1995. – 372 с.
48. Ребеко В.Я., Ребеко И.В. Осложнения и отдаленные последствия радиойодтерапии рака щитовидной железы // Медицинские новости. – 2000. – №6. – С. 17–19.
49. Резниченко Ф.М. и др. Функциональное состояние некоторых органов и систем у больных раком щитовидной железы в отдаленные сроки после окончания лечения радиоактивным I: Тр. Киргиз. НИИ онкологии и радиологии. — Фрунзе, 1972. — Т. 11. – С. 75–76.
50. Родичев А.А. Применение радиоактивного йода при лечении дифференцированного рака щитовидной железы // Журнал Тиронет. –

2003. – № 4. [Электронный ресурс]. URL: [http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2003g/4/Primeneniye\\_radioaktivnogo\\_ioda\\_pri\\_lechenii\\_differencirovannogo\\_raka\\_schitovidnoi\\_jel\\_ezy.html](http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2003g/4/Primeneniye_radioaktivnogo_ioda_pri_lechenii_differencirovannogo_raka_schitovidnoi_jel_ezy.html), свободный (дата обращения 21.01.2017).

51. Романчишин А.Ф. Клинико-патогенетические варианты новообразований щитовидной железы. – СПб.: Медицина, 1992. – 258 с.

52. Романчишин А.Ф. Клиническое обоснование показаний к оперативному лечению заболеваний щитовидной железы // Вестник хирургии. – 1994. – №12. – С. 3–6.

53. Руководство по ультразвуковой диагностике / под. ред. П.Е.С. Пальмера. – М.: Медицина, 2000. – 324 с.

54. Румянцев П.О. Комплексная диагностика и лечение рака щитовидной железы на основе этиопатогенетических и прогностических факторов // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – №5(23). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10085>, свободный (дата обращения 12.02.2017).

55. Румянцев П.О. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению / П.О. Румянцев, А.А. Ильин, У.Ф. Румянцева, В.А. Саенко. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 476 с.

56. Румянцев П.О. Роль таргетной терапии мультикиназными ингибиторами в лечении резистентного к радиоiodтерапии дифференцированного рака щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т.11, №2. – С. 25–32.

57. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. // Опухоли головы и шеи. – 2014. – №3 – С. 4–9.

58. Савенок Э.В. Методология анализа и принятия рациональных решений при диагностике и лечении узловых форм заболеваний

щитовидной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 05.13.01 / Э.В. Савенок; Воронеж, 2006. – 36 с.

59. Семёнов В.Д., Алексеев С.В., Сверчкова Л.А. и др. Сцинтиграфия в диагностике объёмных поражений щитовидной железы // Материалы Всероссийского научного форума «Радиология 2005». – М., 2005. – С. 399.

60. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Фарафонова У.В., Быков М.А., Зинкевич И.Т., Колоскова Л.Е., Кочнева О.Л. Определение объема хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы на основании определения мутации гена BRAF и уровня экспрессии натрий-йодного симпортера // Российский химический журнал. – 2014. – №2. – С. 75–82.

61. Сенча А.Н. Ультразвуковая визуализация злокачественных опухолей щитовидной железы // Ультразвуковая диагностика. – 2008. – №2. – С. 20–29.

62. Серегин С.С. Оптимизация диагностики узловых образований щитовидной железы на этапе специализированной амбулаторной помощи: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / С.С. Серегин; Курск, 2014. – 166 с.

63. Сметанина Л.И. Ультразвуковая диагностика щитовидной железы // Лечащий врач. – 1998. – №2. – С. 18–20.

64. Солодкий В.А. Радионуклидная терапия у больных дифференцированным раком щитовидной железы группы низкого риска прогрессирования / Солодкий В.А., Фомин Д.К., Подольхова Н.В., Борисова О.А., Назаров А.А. // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2012. – №12. – С. 87–91.

65. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 236 с.

66. Справочник по онкологии / под ред. Д. Кэссиди, Д. Биссета, Р.А.Дж. Спенса. – М.: Пэйн Гэотар-Медиа, 2010. – 512 с.
67. Усовик О.А. Уточняющая диагностика и хирургическое лечение микрокарциномы щитовидной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / О.А. Усовик; ГК «Российский онкологический научный центр РАМН». – М., 2011. – 81 с.
68. Физиология человека / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. – М.: Мир, 1996. – Т.2. – 330 с.
69. Фомин Д.К., Василенко Е.И., Каралкина М.А. Маркерный рецидив дифференцированного рака щитовидной железы после комбинированного лечения и результаты его повторной терапии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – №10(4). – С. 55–60.
70. Фомин Д.К., Тарарухина О.Б., Халиль Е.Ф., Зубовская А.Г., Назаров А.А. Радиоизотопное сканирование в выявлении гипер- и гипотиреоза // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – Т.4. – №12. [Электронный ресурс]. URL: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/zubovs\\_v12.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/zubovs_v12.htm), свободный (дата обращения 17.01.2017).
71. Харченко В.П., Котляров П.М. Рак щитовидной железы — значимость вероятностной диагностики по данным ультразвукового исследования // Материалы 4 Российского научного форума Радиология-2003. – М., 2003. – С. 320–322.
72. Харченко В.П., Котляров П.М., Зубарев А.Р. Диагностика рака щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. – М., 2002. – 72 с.
73. Харченко В.П., Цаллагова З.С., Котляров П.М., Михеева Н.В. Ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике очаговых

поражений щитовидной железы различного происхождения // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2007. – №1. – С. 25–30.

74. Харченко В.П., Цаллагова З.С., Котляров П.М., Михеева Н.В. Ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике очаговых поражений щитовидной железы различного происхождения // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2007. – №1. – С. 25–30.

75. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Нестайко Г.В. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. – М.: Медицина, 1997. – 332 с.

76. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты // под ред. А.И. Кубарко, S. Yamashita. – Минск; Нагасаки, 1998. – 368 с.

77. Abend M., Pfeiffer R.M., Ruf C., Hatch M., Bogdanova T.I., Tronko M.D., Hartmann J., Meineke V., Mabuchi K., Brenner A.V. Iodine-131 dose-dependent gene expression: alterations in both normal and tumour thyroid tissues of post-Chernobyl thyroid cancers // British journal of cancer. – 2013. – №109(8). – P. 2286–2294.

78. Achong D.M. Change in I-123 uptake by a hyperfunctioning thyroid nodule in a patient with multinodular goiter and subclinical hyperthyroidism // Clinical Nuclear Medicine. – 2010. – №35(6). – P. 440–442.

79. Ahn J., Lee J., Yi J., Shong Y., Hong S., Lee D. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer // World journal of surgery. – 2008. – Vol.32. – №7. – С. 1552–1558.

80. Ain K.B. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment, and therapy // Endocrinology and metabolism clinics of North America. – 1995. – №24. – P. 711–760.

81. Al-Adhami A., Craig W., Krukowski Z.H. Quality of life after surgery for Graves' disease: comparison of those having surgery intended to preserve

thyroid function with those having ablative surgery // *Thyroid*. – 2012. – №22(5). – P. 494–500.

82. Alexander C., Bader J.B., Schaefer A., Finke C., Kirsch C.M. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1998. – №39(9). – P. 1551–1554.

83. Alzahrani A.S., Al-Shaikh O., Tuli M., Al-Sugair A., Alamawi R., Al-Rasheed M.M. Diagnostic value of recombinant human thyrotropin-stimulated  $^{123}\text{I}$  whole-body scintigraphy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2012. – №37(3). – P. 229–234.

84. Antonelli A., Miccoli P., Ferdeghini M., Di Coscio G., Alberti B., Iacconi P., Baldi V., Fallahi P., Baschieri L. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer // *Thyroid*. - 1995 - T. 5. - № 1. - C. 25-28.

85. Aydin F., Sipahi M., Budak E.S., Oner A.O., Demirelli S., Erkilic M., Gungor F. Role of Tc-99m pertechnetate for remnant scintigraphy, post-thyroidectomy, and serum thyroglobulin and antithyroglobulin antibody levels in the patients with differentiated thyroid cancer // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2016. – Vol.30, Issue 1. – P. 60–67.

86. Bal C., Kumar A., Tripathi M., Chandrashekar N., Phom H., Murali N.R., Chandra P., Pant G.S. High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring // *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics*. – 2005. – №63(2). – P. 449–455.

87. Baloch Z.W., Livolsi V.A., Asa S.L. et al. Diagnostic terminology and morphological criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference // *Diagnostic Cytopathology*. – 2008. – №36. – P.425–433.

88. Bayraktar M., Ergin M., Boyacioglu A., Demir S. A preliminary report of thyroglobulin release after fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules // *The Journal of International Medical Research*. – 1990. – №18(3). – P. 253–255.
89. Bernier M.O., Morel O., Rodien P., Muratet J.P., Giraud P., Rohmer V. et al. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2005. – №32(12). – P. 1418–1421.
90. Biermann M., Pixberg M., Riemann B., et al. Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer - results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial // *Nuklearmedizin*. – 2009. – №48(3). – P. 89–98.
91. Bohinc B.N., Perkins J.M. Appropriate dosing of adjuvant radioactive iodine for differentiated thyroid cancer // *Current opinion in oncology*. – 2014. – №26(1). – P. 31–35.
92. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B., et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial // *Lancet*. – 2014. – №384(9940). – P. 319–328.
93. Brown A.P., Greening W.P., McCready V.R., Shaw H.J., Harmer C.L. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience // *The British Journal of Radiology*. – 1984. – №57. – P. 323–327.
94. Brunn J., Block V., Ruf G., Kunze P. Volumetric analysis of thyroid lobes by realtime ultrasound // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 1981. – Bd. – V. 106. – P. 1338–1340.

95. Buffet C., Golmard J.L., Hoang C., et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – №167(2). – P. 267–275.
96. Cady B. Studying in thyroid Carcinoma // *Cancer (Phil)*. – 1998. – Vol.83. – P.844–847.
97. Caliskan M., Park J.H., Jeong J.S., et al. Role of prophylactic ipsilateral central compartment lymph node dissection in papillary thyroid microcarcinoma // *Endocrine Journal*. – 2012. – №59(4). – P. 305–311.
98. Ceccarelli C., Bencivelli W., Morciano D., Pinchera A., Pacini F. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: Results of a retrospective study // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2001. – №86(8). – P. 3512–3515.
99. Chantadisai M., Kingpetch K. Usefulness of (99m)Tc-pertechnetate whole body scan with neck and chest SPECT/CT for detection of post-surgical thyroid remnant and metastasis in differentiated thyroid cancer patients // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2014. – №28(7). – P. 674–682.
100. Charalambous A., Frangos S., Talias M. A randomized controlled trial for the use of thymus honey in decreasing salivary gland damage following radioiodine therapy for thyroid cancer: research protocol // *Journal of Advanced Nursing*. – 2014. – №70(7). – P. 1663-1671.
101. Chen M.K., Yasrebi M., Samii J., Staib L.H., Doddamane I, Cheng D.W. The utility of I-123 pretherapy scan in I-131 radioiodine therapy for thyroid cancer // *Thyroid*. – 2012. – №22(3). – P. 304–309.
102. Cong H., Liang J., Li F., Qiu W.S., Lin Y.S. Changes in thyroglobulin antibodies after treatment of differentiated thyroid cancer and its influencing factors // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. – 2015. – №37(1). – P. 61–65.

103. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S.I., Steward D.L., Tuttle R.M. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. – 2009. – №19(11). – P. 1167–1217.
104. De Keizer B., Koppeschaar H.P., Zelissen P.M., Lips C.J., Van Rijk P.P., Van Dijk A., de Klerk J.M. Efficacy of high therapeutic doses of iodine-131 in patients with differentiated thyroid cancer and detectable serum thyroglobulin // *European Journal of Nuclear Medicine*. – 2001. – №28(2). – P. 198–202.
105. De Micco C. Thyroid cytology: evaluation and perspectives [Abstract, Article in French] // *Annales d'endocrinologie*. – 1993. – №54(4). – P. 258–263. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de+Micco+C.+Thyroid+cytology+%3A+evaluation+and+perspectives>, свободный (дата обращения 10.02.2017).
106. Dean D.S., Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules // *Best practice and research. Clinical endocrinology and metabolism*. – 2008. – №22(6). – P. 901–911.
107. Demers L.M., Spencer C.A. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease // *Thyroid*. – 2003. – Vol.13. – P. 57–67.
108. Deshpande H.A., Gettinger S.N., Sosa J.A. Novel chemotherapy options for advanced thyroid tumors: small molecules offer great hope // *Curr. Opin. Oncol.* 2008. V. 20. N1. P. 19–24.
109. Duclos A. Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: prospective cross sectional multicenter study // *The British Medical Journal*. – 2012. – P. 344. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.d8041>, свободный (дата обращения 10.02.2017).

110. Duffy B.J.Jr., Fitzgerald P.J. Cancer of the thyroid in children. A report of twenty-eight cases // *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1950. – №10(10). – P. 1296–1308.
111. Durante C., Filetti S. Management of papillary thyroid cancer patients in absence of postoperative radioiodine remnant ablation: tailoring follow-up by neck sonography // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011 - T. 96. - № 10. - C. 3059-3061.
112. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A., et al. *AJCC Cancer Staging Handbook*. – N.Y.: Springer-Verlag, 2010. – 7th ed. – 718 p.
113. Eisenhauer E., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // *European journal of cancer*. – 2009. – Vol.45. – P. 228–247.
114. Elaraj D.M., Clark O.H. Changing management in patients with papillary thyroid cancer // *Curr. Treat. Options Oncol*. 2007. V. 8. N4. P. 305–313.
115. Esnaola N.F., Cantor S.B., Sherman S.I., Lee J.E., Evans D.B. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis // *Surgery*. – 2001. – №130. – P. 921–930.
116. Esposito G. Initial radioiodine administration: when to use it and how to select the dose // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2014. – Vol.43(2). – P. 385–400.
117. Fallahi B., Beiki D., Fard-Esfahani A., Gilani K.A., Saghari M., Eftekhari M. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial // *Nuclear Medicine Communications*. – 2012. – №33(3). – P. 275–282.

118. Fatemi S., Delaney M., Guttler R., et al. The First-Year Post-Thyroidectomy Serum Tg Concentration (During LT4 Treatment) Predicts Long-Term Recurrence Risk in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. (manuscript in preparation).
119. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 // *European journal of cancer*. – 2013. – №49. – P. 1374–1403.
120. Ferri F.F. Thyroid Carcinoma // *Ferri's Clinical Advisor 2014*. – 2014. – Vol.1. – P. 1093–1094.
121. Fon L.J., Deans G.T., Lioe T.F., Lawson J.T., Briggs K., Spence R.A. An audit of thyroid surgery in a general surgical unit // *Annals of the Royal College of surgeons of England*. – 1996. – №78(3 (Pt. 1)). – P. 192–196.
122. Fujimoto Y., Oka A., Omoto R., Hirose M. Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach // *Ultrasonics*. – 1967. – V. 5. – P. 177–180.
123. Gallicchio R., Giacomobono S., Capacchione D., Nardelli A., Barbato F., Nappi A., Pellegrino T., Storto G. Should patients with remnants from thyroid microcarcinoma really not be treated with iodine-131 ablation? // *Endocrine*. – 2013. – Vol.44(2). – P. 426–433.
124. Giovanella L., Ceriani L., Ghelfo A., Keller F. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma, *Clin. Chem. Lab. Med.* 43 (2005) 843–847.
125. Giovanella L., Piccardo A. A “new/old method” for TSH stimulation: could a third way to prepare DTC patients for 131I remnant ablation possibly exist? // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2016. – Vol.43(2). – P. 221–223.

126. Giovanella L., Suriano S., Lunghi L., Bongiovanni M., Ceriani L. Radioguided surgery of thyroid carcinoma recurrences: the role of preoperative (<sup>99m</sup>Tc)-labeled human serum albumin macroaggregates-SPECT/CT mapping // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2013. – Vol.38(4). – P. 207–209.
127. Giovanella L., Suriano S., Ricci R., Ceriani L., Verburg A.F. Postsurgical thyroid remnant estimation by (<sup>99m</sup>Tc)-pertechnetate scintigraphy predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Head Neck*. – 2011. – №33(4). – P. 552–556.
128. Grant C.S., Hay I.D., Gough I.R., Bergstralh E.J., Goellner J.R., McConahey W.M. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? // *Surgery*. – 1988. – №104. – P. 954–962.
129. Gunderson L.L., Tepper J.E. *Thyroid cancer* // *Clinical Radiation Oncology*. – 3d ed. – N.Y.: Churchill Livingstone, 2000. – P. 707–722.
130. Hall P., Holm L.E., Lundell G., Bjelkengren G., Larsson L.G., Lindberg S., Tennvall J., Wicklund H., Boice J.D.Jr. Cancer risks in thyroid cancer patients // *British Journal of Cancer*. – 1991. – №64(1). – P. 159–163.
131. Hamilton J.G., Soley M., Eichorn K. *Deposition of radioactive iodine in human thyroid tissue*. – L.A. (CA): University of California Press, 1940. – P. 339–368.
132. Haugen B.R. Management of the patient with progressive radioiodine nonresponsive disease // *Semin. Surg. Oncol.* 1999. V. 16. P. 34–41.
133. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E. et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. – 2016. – №26(1). – P. 1–133.

134. Hay I.D., Grant C.S., Taylor W.F., McConahey W.M. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system // *Surgery*. – 1987. – №102. – P. 1088–1095.

135. Hay I.D., McConahey W.M., Goellner J.R. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000 // *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. – 2002. – №113. – P. 24–260.

136. Hernández-Jiménez S., Pachón-Burgos A., Aguilar-Salinas C.A., Andrade V., Reynoso R., Ríos A., Reza-Albarrán A.A., Mehta R., González-Treviño O., Gómez-Pérez F.J., Pérez-Enríquez B., Rull J.A. Radioiodine treatment in autoimmune hyperthyroidism: analysis of outcomes in relation to dosage // *Archives of Medical Research*. – 2007. – №38(2). – P. 185–189.

137. Hilditch T.E., Dempsey M.F., Bolster A.A., McMenemin R.M., Reed N.S. Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic <sup>131</sup>I and <sup>123</sup>I // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2002. – №29. – P. 783–788.

138. Hiromura T., Ito S., Choji K., Shinohara M., Fujita N., Tsujii H., Irie G. An analysis of needle biopsy under ultrasonography of the thyroid gland [Abstract, Article in Japanese] // *Gan No Rinsho*. – 1988. – №34(1). – P. 17–20. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hiromura+T.%2C+Ito+S.%2C+Choji+K.+et+al.+An+analysis+of+needle+biopsy>, свободный (дата обращения: 17.01.2017).

139. Hodgson D.C., Brierley J.D., Tsang R.W., Panzarella T. Prescribing <sup>131</sup>Iodine based on neck uptake produces effective thyroid ablation and reduced hospital stay // *Radiotherapy and Oncology*. – 1998. – №47(3). – P. 325–330.

140. Hoie J., Stenwing A.E., Kullmann G., Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients // *Cancer*. – 1988. – №61(1). – P. 1–6.
141. Holsinger F.C., Ramaswamy U., Cabanillas M.E., Lang J., Lin H.Y., Busaidy N.L., Grubbs E., Rahim S., Sturgis E.M., Lee J.E., Weber R.S., Clayman G.L., Rohren E.M. Measuring the extent of total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma using radioactive iodine imaging: relationship with serum thyroglobulin and clinical outcomes // *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2014. – №140(5). – P. 410–415.
142. Horvath F., Capuano L.G., Lippolis G., Sorrenti S., Falvo L., Merlino M., Catania A., De Crastofaro F., Panzironi G., De Antoni E. Preoperative diagnosis of thyroid nodule. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration [Abstract, Article in Italian] // *Minerva Chirurgica* – 1993. – №48(21, 22). – P. 1279–1281. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Horvath+F.%2C+Capuano+L.+G.%2C+Lippolis+G.+et+al.+Preoperative+diagnosis+of+thyroid>, свободный (дата обращения: 14.01.2017).
143. Houlton J.J., Sun G.H., Fernandez N., Zhai Q.J., Lucas F., Steward D.L. Thyroid fine-needle aspiration: does case volume affect diagnostic yield and interpretation? // *Archives of otolaryngology. Head and Neck Surgery*. – 2011. – №137(11). – P. 1136–1139.
144. Hughes D.T., Laird A.M., Miller B.S., Gauger P.G., Doherty G.M. Reoperative lymph node dissection for recurrent papillary thyroid cancer and effect on serum thyroglobulin // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – №19(9). – P. 2951–2957.
145. Hyer S., Kong A., Pratt B., Harmer C. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer // *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. – 2007. – Vol.19. – P. 83–86.

146. Hyer S., Newbold K., Harmer C. Early and Late Toxicity of Radioiodine Therapy: Detection and Management // *Endocrine Practice*. – 2010. – Vol.16. – № 6. – P. 1064–1070.
147. Hyer S., Vini L., O’Connell M., Pratt B., Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer // *Clinical Endocrinology*. – 2002. – №56(6). – P. 755–758.
148. Hyun S.M., Song H.Y., Kim S.Y., et al. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma // *Annals of Surgical Oncology*. – 2011. – Vol.19(2). – P. 591–596.
149. Iwano S., Kato K., Nihashi T., Ito S., Tachi Y., Naganawa S. Comparisons of I-123 diagnostic and I-131 post-treatment scans for detecting residual thyroid tissue and metastases of differentiated thyroid cancer // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2009. – №23(9). – P.777–782.
150. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistic // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2007. – Vol.57. – P. 43–66.
151. Jin J., Phitayakom R., Wilhelm S.M., McHenry C.R. Advances in management of thyroid cancer // *Current Problems in Surgery*. – 2013. – №50(6). – P. 241–289. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.clinicalkey.com/#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/1-s2.0-S0011384013000610/>, свободный (дата обращения 07.02.2017).
152. Johansen K., Woodhouse N.J., Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1991. – №32(2). – P. 252–254.
153. Kim S.K., Yun G.Y., Kim K.H., Park S.K., Choi H.Y., Ha S.K., Park H.C. Severe hyponatremia following radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. – 2014. – №24(4). – P.773–777.

154. Kim W.G., et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. 93(12): p. 4683-4689
155. Kresnik E., Michosch P., Gollowitsch H.J. et. al. Emissions tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goitie area // *Tez: Annual. Congress of the European Association of Nuclear Medicine*. – Vienna, 2002. – P. 45.
156. Kruijff S., Petersen J.F., Chen P., Aniss A.M., Clifton-Bligh R.J., Sidhu S.B., Delbridge L.W., Gill A.J., Learoyd D., Sywak M.S. Patterns of structural recurrence in papillary thyroid cancer // *World Journal of Surgery*. – 2014. – №38(3). – P. 653–659.
157. Kueh S.S., Roach P.J., Schembri G.P. Role of Tc-99m pertechnetate for remnant scintigraphy post-thyroidectomy // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2010. – Vol.35(9). – P. 671–674.
158. Kulkarni K., Van Nostrand D., Atkins F., Mete M., Wexler J., Wartofsky L. Does lemon juice increase radioiodine reaccumulation within the parotid glands more than if lemon juice is not administered? // *Nuclear Medicine Communications*. – 2014. – №35(2). – P. 210–216.
159. Kwon J., Wu H.G., Youn Y.K., et al. Role of adjuvant postoperative external beam radiotherapy for well differentiated thyroid cancer // *Radiation Oncology Journal*. – 2013. – Vol.31(3). – P. 162–170.
160. Leboulleux S., Girard E., Rose M., Travagli J.P., Sabbah N., Caillou B., Hartl D.M., Lassau N., Baudin E., Schlumberger M. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2007. – Vol.92, №9. – P. 3590–3594.
161. Lee J, Park J.H., Lee C.-R., et al. Long-term outcomes of total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid microcarcinoma:

Comparative analysis after propensity score matching // *Thyroid*. – 2013. – Vol.23(11). – P. 1408–1415.

162. Leenhardt L., Hejblum G., Franc B., Fediaevsky L.D., Delbot T., Le Guillouzic D., Ménégau F., Guillausseau C., Hoang C., Turpin G., Aurengo A. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules // *The journal of clinical endocrinology and metabolism* – 1999. – №84(1). – P. 24–28.

163. Leeper R.D. The effect of 131I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1973. – №36(6). – P. 1143–1152.

164. Lin J.H., Chiang F.Y., Lee K.W., Ho K.Y., Kuo W.R. The role of neck ultrasonography in thyroid cancer // *American journal of otolaryngology*. – 2009. – Vol.30. – P. 324–326.

165. Ma C., Tang L., Fu H., Li J., Wang H. RhTSH-aided low-activity versus high-activity regimens of radioiodine in residual ablation for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis // *Nuclear Medicine Communications*. – 2013. – №34(12). – P. 1150–1156.

166. MacDonald L., Yazdi H.M. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma // *Acta cytologica*. – 1996. – №40(3). – P. 423–428.

167. Maenpaa H. Radioiodine in the treatment of generalized papillary and follicular thyroid carcinoma [Abstract, Article in Finnish] // *Duodecim*. – 2014. – №130(6). – P. 573–579. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24724456>, свободный (дата обращения 14.01.2017).

168. Maenpaa H.O., Heikkonen J., Vaalavirta L., Tenhunen M., Joensuu H. Low vs. High radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study // *Public Library of Science ONE*. – 2008. – Vol. 3(4). – P. 1–8.

169. Mallick U., Harmer C., Yap B., Wadsley J., Clarke S., Moss L., Nicol A., Clark P.M., Farnell K., McCready R. et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – №366(18). – P. 1674–1685.
170. Mandel S.J., Shankar L.K., Benard F., Yamamoto A., Alavi A. Superiority of iodine-123 compared with iodine-131 scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2001. – №26(1). – P. 6–9.
171. Marchesi M., Biffoni M., Tartaglia F., Biancari F., Campana F.P. Total versus subtotal thyroidectomy in the management of multinodular goiter // *International Surgery*. – 1998. – №83(3). – P. 202–204.
172. Maxon H.R. 3rd, Smith H.S. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 1990. – №19. – P. 685–718.
173. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer // *The American Journal of Medicine*. – 1994. – №97. – P. 418–428.
174. Mazzaferri E.L., Robbins R.J., Spencer C.A., Braverman L.E., Pacini F., Wartofsky L., Haugen B.R., Sherman S.I., Cooper D.S., Braunstein G.D. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003 – Vol.88, №4. – P. 1433–1441.
175. Mazzaferri E.L., Young R.L. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients // *The American Journal of Medicine*. – 1981. – №70. – P. 511–518.
176. McDougall I.R., Weigel R.J. The role of radioactive iodine in the treatment of well differentiated thyroid cancer // *Surgical oncology clinics of North America*. – 2006. – №15(3). – P. 625–638.

177. McHenry C.R., Walfish P.G., Rosen I.B. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease // *The American surgeon*. – 1993. – №59(7). – P. 415–419.

178. Menzel C., Grünwald F., Schomburg A., Palmedo H., Bender H., Späth G., Biersack H.J. “High-dose” radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1996. – №37(9). – P. 1496–1503.

179. Morrison S., Suh H., Hodin R. The surgical management of thyroid cancer // *Rambam Maimonides Medical Journal*. – 2014. – Vol.5(2). – P. 1–11.

180. Nadig M.R., Pant G.S., Bal C. Usefulness of <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate single-photon emission computed tomography in remnant mass estimation of postsurgical patients of differentiated thyroid cancer during internal dosimetry // *Nuclear Medicine Communications*. – 2008. – Vol.29(9). P. 809–814.

181. Nagarajah J., Sheu-Grabellus S.Y., Farahati J., Kamruddin K.A., Bockisch A., Schmid K.W., Görges R. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of clinically suspicious thyroid nodules with an automatic aspirator: a novel technique // *Thyroid*. – 2012. – №22(7). – P. 695–698.

182. Nakada K., Ishibashi T., Takei T., Hirata K., Shinohara K., Katoh S., Zhao S., Tamaki N., Noguchi Y., Noguchi S. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2005. – №46(2). – P. 261–266.

183. Nikiforov Y.E. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from Chernobyl // *Endocrine pathology*. – 2006. – №17(4). – P. 307–317.

184. Ono T., Kawai F., Nakamura M., Taniduchi N., Itoh K. Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for neck lesions [Abstract, Article in Japanese] // *Rinsho Byori*. – 1999. – №47(12). – P. 1173–1176. [Электронный ресурс].

URL:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ono+T.%2C+Kawai+F.%2C+Nak>

amura+M.+et+al.+Ultrasound-guided+fine, свободный (дата обращения 17.01.2017).

185. Pacini F., Mariotti S., Formica N., Elisei R., Anelli S., Capotorti E., Pinchera A. Thyroid Autoantibodies in Thyroid Cancer: Incidence and Relationship with Tumour Outcome // *Acta Endocrinologica*. – 1988. – Vol.119, №3. – P. 373–380.

186. Padovani R.P., Tuttle R.M., Grewal R., Larson S.M., Boucai L. Complete blood counts are frequently abnormal 1 year after dosimetry-guided radioactive iodine therapy for metastatic thyroid cancer // *Endocrine Practice*. – 2014. – №20(3). – P. 213–220.

187. Pai S.I., Tufano R.P. Reoperation for recurrent/persistent well-differentiated thyroid cancer // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 2010. – №43(2). – P. 353–363.

188. Paksoy N., Yazal K., Corak S. Malignancy rate in nondominant nodules in patients with multinodular goiter: Experience with 1,606 cases evaluated by ultrasound-guided fine needle aspiration cytology // *CytoJournal*. – 2011. – Vol.8. – P. 19.

189. Perros P., Colley S., Boelaert K., Evans C., Evans R.M., Gerrard G.E., Gilbert J.A., Harrison B., Johnson S.J., Giles T.E., Moss L., Lewington V., Newbold K.L., Taylor J., Thakker R.V., Watkinson J., Williams G.R. Guidelines for the management of thyroid cancer // *Clinical Endocrinology*. – 2014. – №81(1). – P. 1–122.

190. Promberg R., Ott J., Kober F., Koppitsch C., Seemann R., Freissmuth M., Hermann M. Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery // *The British Journal of Surgery*. – 2012. – №99(3). – P. 373–379.

191. Qian J., Jin X., Li D., Xie B., Ma S. Clinical analysis of reoperation for recurrence thyroid carcinoma in 87 cases [Abstract, Article in Chinese] // *Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*. – 2011. – №25(19). – P. 876–878. [Электронный ресурс]. URL:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22242469>, свободный (дата обращения 11.02.2017).

192. Roh J.L., Park J.Y., Rha K.S., Park C.I. Is central neck dissection necessary for the treatment of lateral cervical nodal recurrence of papillary thyroid carcinoma? // *Head & Neck*. – 2007. – №29. – P. 901–906.
193. Rondeau G., Fish S., Hann L.E., Fagin J.A., Tuttle R.M. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression // *Thyroid*. - 2011 - Т. 21. - № 8. - С. 845-853.
194. Ruggiero F.P., Fedok F.G. Outcomes in Reoperative Thyroid Cancer // *The Otolaryngologic Clinics of North America*. – 2008. – Vol.41, №6. – P. 1261–1268.
195. Sabel M.S., Haque D., Velasco J.M., Staren E.D. Use of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease // *The American surgeon*. – 1998. – №64(8). – P. 738–741.
196. Samuel A.M., Unnikrishnan T.P., Baghel N.S., Rajashekharrao B. Effect of Radioiodine Therapy on Pulmonary Alveolar-Capillary Membrane Integrity // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1995. – Vol.36. – №5. – P. 783–787.
197. Schiumberger M., Pacini F. *Thyroid tumors*. – Paris: Nucléon, 1999. – 317 p.
198. Schlumberger M. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Т. 372. – №. 7. – С. 621-630.
199. Schlumberger M., Borget I., Nascimento C., Brassard M., Leboulleux S. Treatment and follow-up of low-risk patients with thyroid cancer // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2011. – Vol.7, №10. – P. 625–628.
200. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J., et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer // *The New English Journal of Medicine*. – 2015. – Vol.372(7). – P. 621–630.

201. Sgouros G., Song H., Ladenson P.W., Wahl R.L. Lung toxicity in radioiodine therapy of thyroid carcinoma: Development of a dose-rate method and dosimetric implications of the 80-mCi rule // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2006. – №47(12). – P. 1977–1984.
202. Shoup M., Stojadinovic A., Nissan A., Ghossein R.A., Freedman S., Brennan M.F., Shah J.P., Shaha A.R. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2003. – №197(2). – P. 191–197.
203. Sobral Violante L.C., Teixeira J., Sampaio I., Martins R., Couto J., Fonseca A., Costa L., Lopes F., Soares O., Duarte H. Low-activity Radioiodine for Remnant Ablation after Surgery for Differentiated Thyroid Cancer- Initial Experience // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2013. – №40(2). – P. 416.
204. Song H., He B., Prideaux A., Du Y., Frey E., Kasecamp W., Ladenson P.W., Wahl R.L., Sgouros G. Lung dosimetry for radioiodine treatment planning in the case of diffuse lung metastases // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2006. – №47(12). – P. 1985–1994.
205. Spencer C. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods – Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – Vol.27(5). – P. 701–712.
206. Spencer C.A. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC) // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol.96, №12. – P. 3615–3627.
207. Spencer C.A., Wang C., Fatemi S., et al. Serum Thyroglobulin Autoantibodies: Prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma //

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1998. – Vol.83. – P. 1121–1127.

208. Stevic I., Dembinski T.C., Pathak K.A., Leslie W.D. Transient early increase in thyroglobulin levels post-radioiodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer // *Clinical Biochemistry*. – 2015. – Vol.48(10-11). – P. 658–661.

209. Stulak J.M., Grant C.S., Farley D.R., Thompson G.B., van Heerden J.A., Hay I.D., Reading C.C., Charboneau J.W. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer // *Archives of surgery*. – 2006. – №141(5). – P. 489–494.

210. Thientunyakit T., Pusuwan P., Tuchinda P., Khiewvan B. The correlation of post-operative radioiodine uptake and Tc-99m pertechnetate thyroid scintigraphy and the result of thyroid remnant ablation // *Journal of the Medical Association of Thailand*. – 2013. – Vol.96(9). – P. 1199–1207.

211. Thyroid cancer – A comprehensive guide to clinical management / ed. by L. Wartofsky. – New Jersey: Humana Press, 2000. – 515 p.

212. Thyroid cancer incidence statistics // *Cancer Research UK* [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/thyroid/incidence/uk-thyroid-cancer-incidence-statistics>, свободный (дата обращения: 13.01.2017).

213. Thyroid cancer statistics // *Cancer Australia* [Электронный ресурс]. URL: <http://canceraustralia.gov.au/affected-cancer/cancer-types/thyroid-cancer/thyroid-cancer-statistics>, свободный (дата обращения: 13.01.2017).

214. Thyroid Ultrasound Examination // *Proceedings of the 15th Prefectural Oversight Committee Meeting for Fukushima Health Management Survey // Fukushima Radiation and Health* [Электронный ресурс]. URL: <http://www.fmu.ac.jp/radiationhealth/results/20140519.html>, свободный (дата обращения: 13.01.2017).

215. Togon H. Fine needle aspiration cytology of 637 thyroid nodules [Abstract, Article in Japanese] // *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. – 1983. – №84(7). – P. 612–622. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Togon+H.+Fine+needle+aspiration+cytology+of+637+thyroid+nodules+%2F%2F>, свободный (дата обращения: 16.01.2017).
216. Torlontano M., Crocetti U., D'Aloiso L., Bonfitto N., Di Giorgio A., Modoni S., Valle G., Frusciante V., Bisceglia M., Filetti S. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer // *European Journal of Endocrinology*. – 2003. – Vol.148, №1. – P. 19–24.
217. Tsai C.J., Cheng C.Y., Shen D.H., Kuo S.J., Wang L.Y., Lee C.H., Wang J.J., Chang M.C., Huang W.S. Tc-99m imaging in thyroidectomized differentiated thyroid cancer patients immediately before I-131 treatment // *Nuclear Medicine Communications*. – 2016. – Vol.37(2). – P. 182–187.
218. Tubiana M., Schlumberger M., Rougier P., Laplanche A., Benhamou E., Gardet P., Caillou B., Travagli J.P., Parmentier C. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Cancer*. – 1985. – Vol.55(4), №4. – P. 794–804.
219. Tufano R.P., Bishop J., Wu G. Reoperative central compartment dissection for patients with recurrent/persistent papillary thyroid cancer: efficacy, safety, and the association of the BRAF mutation // *Laryngoscope*. – 2012. – №122(7). – P. 1634–1640.
220. Tuttle R.M., Leboeuf R., Robbins R.J., Qualey R., Pentlow K., Larson S.M., Chan C.Y. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2006. – №47(10). – P. 1587–1591.
221. Tzavara I., Vlassopoulou B., Alevizaki C., Koukoulis G., Tzanela M., Koumoussi P., Sotsiou F., Thalassinou N. Differentiated thyroid cancer: A

retrospective analyses of 832 cases from Greece // *Clinical endocrinology*. – 1999. – Vol.50, №5. – P. 643–654.

222. Van Nostrand D., Aiken M., Atkins F., Moreau S., Garcia C., Acio E., Burman K., Wartofsky L. The utility of radioiodine scans prior to iodine 131 ablation in patients with well-differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. – 2009. – Vol.19(8). – P. 849–855.

223. Van Nostrand D., Bandaru V., Chennupati S., Wexler J., Kulkarni K., Atkins F., Mete M., Gadwale G. Radiopharmacokinetics of radioiodine in the parotid glands after the administration of lemon juice // *Thyroid*. – 2010. – Vol.20(10). – P. 1113–1119.

224. Van Nostrand D., Freitas J. Side effects of 131-I ablation and treatment of well differentiated thyroid carcinoma // *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management*. – Totowa (NJ): Humana Press Inc, 2006. – P. 459–485.

225. Verburg F.A., Mäder U., Grelle I., Visser T.J., Peeters R.P. The Thyroid Axis ‘Setpoints’ are Significantly Altered After Long-Term Suppressive LT4 Therapy // *Hormone and Metabolic Research*. – 2014. – Vol.46(11). – P. 794-799.

226. Verburg F.A., Mäder U., Luster M., Hänscheid H., Reiners C. Determinants of successful ablation and complete remission after total thyroidectomy and <sup>131</sup>I therapy of paediatric differentiated thyroid cancer // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2015. – Vol.42(9). – P. 1390–1398.

227. Verburg F.A., Verkooijen R.B., Stokkel M.P., van Isselt J.W. The success of 131I ablation in thyroid cancer patients is significantly reduced after a diagnostic activity of 40 MBq 131I // *Nuklearmedizin*. – 2009. – Vol.48(4). – P. 138–142.

228. Verkooijen R.B.T., Smit J.W.A., Romijn J.A., Stokkel M.P.M. The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but

not related to treatment of thyroid cancer // *European Journal of Endocrinology*. – 2006. – Vol.155. – P. 801–806.

229. Vignati A. A planar method to estimate the thyroid volume // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2005. – №32. – P. 744.

230. Vini L., Hyer S., Al-Saadi A., Pratt B., Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer // *Postgraduate Medical Journal*. – 2002. – №78(916). – P. 92–93.

231. Vrachimis A., Riemann B., Mäder U., Reiners C., Verburg F.A. Endogenous TSH levels at the time of (131)I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2015. – Vol.43. – P. 224.

232. Wiest P.W., Hartshorne M.F., Inskip P.D., Crooks L.A., Vela B.S., Telepak R.J., Williamson M.R., Blumhardt R., Bauman J.M., Tekkel M. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules // *Journal of ultrasound in medicine*. – 1998. – Vol.17(8). – P. 487–496.

233. Winter M., Winter J., Heinzl A., Behrendt F.F., Krohn T., Mottaghy F.M., Verburg F.A. Timing of post 131I ablation diagnostic whole body scan in differentiated thyroid cancer patients. Less than four months post ablation may be too early // *Nuklearmedizin*. – 2015. – Vol.54(4). – P. 151–157.

234. Yeung K.T., Cohen E.E.W. Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine–Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma // *Clinical Cancer Research*. – 2015. – Vol.21. – №24. – C. 5420–5426.

235. Yin Y., Mao Q., Chen S., Li N., Li X., Li Y. A quantitative study about thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 74 MBq 131I in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2015. – Vol.59(4). – P. 455–461.

236. Zhang Y., Liang J., Yang X., Yang K., Lin Y. Low-dose radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer with macroscopic extrathyroidal extension and low level of preablative-stimulated thyroglobulin // Nuclear Medicine Community. – 2015. – Vol.36(6). – P. 553–559.

237. Zhu Q. Preoperative examination of patients with thyroid nodules by high-resolution real-time ultrasonography [Abstract, Article in Chinese] // Chung Hua Chung Liu Tsa Chih. – 1993. – Vol.15(5). – P. 385–387.

[Электронный ресурс]. URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhu+Q.+Preoperative+examination+of+patients+with+thyroid+nodules+by+high-resolution+real-time+ultrasonography+%2F%2F+Chung+Hua+Chung+Liu+Tsa+Chih,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhu+Q.+Preoperative+examination+of+patients+with+thyroid+nodules+by+high-resolution+real-time+ultrasonography+%2F%2F+Chung+Hua+Chung+Liu+Tsa+Chih)

свободный (дата обращения: 11.02.2017).