

С. В. Гулеватый, Л. Г. Воскобойник, Н. Д. Тронько

*Государственное учреждение “Институт эндокринологии и обмена веществ
им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины”, 04114 Киев*

ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОЙОДТЕРАПИИ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТАНДАРТЫ И ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ (обзор литературы)

Радиоактивный йод применяется в клинике уже более 70 лет, и в настоящее время радиоiod-терапия является основным и высокоэффективным способом выявления и лечения метастазов дифференцированного рака щитовидной железы (ЩЖ). Вместе с тем, некоторые вопросы, касающиеся индивидуального подхода к каждому пациенту, остаются дискуссионными. Условно радиоiod-терапию подразделяют на абляционную, диагностическую и лечебную, и к каждой из этих процедур у клиницистов есть ряд вопросов. Абляция — это процедура разрушения радиоактивным йодом остаточной и эктопической тиреоидной ткани с целью удаления источника естественной продукции тиреоидных гормонов, что позволяет в дальнейшем осуществлять мониторинг больных по уровню тироглобулина в крови. Кроме того, проведение абляции снижает риск развития рецидивов и позволяет выявлять и разрушать невизуализированные ранее метастазы. До недавнего времени абляцию выполняли всем пациентам, радикально прооперированным по поводу дифференцированного рака ЩЖ. Однако сейчас клиницисты считают, что во многих случаях от этой процедуры можно отказаться, в частности при микрокарциномах или инкапсулированных папиллярных карциномах. Кроме того, многие случаи дифференцированного рака ЩЖ имеют относительные показания к радиоiodной абляции, а решение о ее проведении принимается индивидуально; при этом четкие рекомендации по поводу назначения абляции отсутствуют. Широко обсуждаются и другие аспекты, в частности проводить ли и каким образом предварительную диагностику, какие активности изотопа использовать, а также каким образом повышать уровень тиреотропного гормона (ТТГ) — эндогенной стимуляцией или экзогенным введением (рекомбинантный ТТГ). Аналогичные вопросы возникают и при лечении пациентов с выявленными метастазами. Особую проблему представляют радиоiod-резистентные метастазы, которые невозможно выявлять и лечить радионуклидными методами. Поскольку во многих случаях оперативное удаление таких метастазов невозможно, а их чувствительность к цитостатикам широкого спектра очень низкая, актуальным вопросом современной медицины является таргетная терапия. Однако данное направление пока еще остается на стадии развития.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, метастазы, радиоiod-терапия, абляция.

Использование радиоактивного йода в медицинской практике имеет более чем 70-летнюю историю. Еще в начале прошлого столетия американские ученые предложили радикально новый метод лечения гипертиреоза с помощью радиоактивного йода, и с 1941 г. эта инновация стала успешно при-

меняться в разных клиниках мира [19]. Практически в то же самое время было сделано еще одно важное открытие — способность клеток дифференцированных карцином щитовидной железы (ЩЖ) накапливать радиоизотоп йода [19]. Этот научный факт привлек внимание врачей и ученых,

Н. Д. Тронько — директор института, академик НАМН Украины

Л. Г. Воскобойник — в.н.с. лаборатории морфологии, д.б.н.

С. В. Гулеватый — зав. отделением радиационной диагностики и терапии (sergey.gulevatiy@yandex.ru)

и в 1946 г. появилось первое сообщение об успешном проведении лечения костных метастазов дифференцированного рака ЩЖ радиоактивным йодом в одном из американских госпиталей [99]. К 70-м годам этот метод был уже внедрен во многих ведущих клиниках мира [20, 37]. В настоящее время радиойодтерапия является основным и высокоэффективным способом выявления и лечения метастазов дифференцированных карцином ЩЖ — папиллярных и фолликулярных [32, 79, 89].

Широкому внедрению данного метода в клиническую практику предшествовали многочисленные экспериментальные и клинические исследования. Цель первых состояла в изучении кинетики йода, анализе влияющих на нее факторов, подборе адекватных условий и поиске новых эндо- и экзогенных соединений, активирующих процессы захвата этого микроэлемента опухолевыми тироцитами. Задача клинических исследований — на основе экспериментальных данных и практических наблюдений разработать наиболее эффективный и максимально безопасный метод лечения больных. Результатом успешного симбиоза теории и практики стали стандартные протоколы и практические руководства. Среди них наибольший интерес представляют рекомендации АТА (Американской тиреоидной ассоциации) [32], ЕТА (Европейской тиреоидной ассоциации) [79], ААСЕ/АМЕ (Американской ассоциации клинических эндокринологов/Итальянской ассоциации медицинских эндокринологов) [39] и комплексное практическое руководство ААСЕ/АМЕ/ЕТА [38]. Общая схема стратегии во всех перечисленных рекомендациях в целом аналогична, а различия касаются в основном возможности индивидуального подхода к больному.

Понятие “лечение радиоактивным йодом” предусматривает системное введение в организм этого изотопа с целью избирательного облучения и разрушения очагов опухолевой ткани при дифференцированных формах рака (папиллярного и фолликулярного). Отличительной особенностью данного метода является селективное накопление высоких доз радиоизотопа в тироцитах (опухолевых и нормальных) с минимальным повреждением других органов и тканей. Радиойодтерапию подразделяют на абляционную, диагностическую и лечебную [5, 6].

Радиойодная абляция

Цель радиойодной абляции. Под абляцией подразумевают процедуру разрушения радиоактивным йодом остаточной ткани ЩЖ после проведенного хирургического лечения. Мировая практика свидетельствует, что, как бы тщательно ни проводилась тотальная тиреоидэктомия, в 95-97 % случаев остаются микроучастки тиреоидной ткани на трахее,

перстневидном, щитовидном хряще, в области культи пирамидальной доли [5, 6]. Многочисленные нерандомизированные исследования показали, что абляция остаточной ткани ЩЖ достоверно снижает риск развития рецидивов и связанный с этим уровень летальности [44, 96]. Кроме того, мишенью радиойодной абляции является и возможная эктопическая ткань ЩЖ. Она может оказаться в любом месте шеи, начиная с области корня языка и ниже, по ходу тироглоссального протока [5, 76]. Эктопическая ткань ЩЖ может иметь и экзотическую локализацию — далеко не единичны случаи так называемой струмы яичников [31, 76]. Описана и аберрантная миграция тиреоидной ткани в сердце — сердечная струма, а также в ворота печени, желчный пузырь, влагалище, легкие [5, 93, 104]. Поскольку известны случаи развития рака из эктопической ткани ЩЖ [24, 25, 31, 43], ее разрушение у данного контингента больных также имеет важное клиническое значение.

Проведение радиойодной абляции преследует и другие цели, в частности выявление не визуализированных на до- и интраоперационном этапе метастазов, а, параллельно, и разрушение не диагностированных ранее микрометастазов. Кроме того, удаление источника естественной продукции тиреоидных гормонов позволяет осуществлять в дальнейшем мониторинг больных по уровню тироглобулина (ТГ) в крови и/или титру антител к ТГ, а также своевременно выявлять рецидивы и бороться с ними [5, 6, 89].

Показания к абляции. Перечисленные преимущества радиойодной абляции стали обоснованием ее назначения абсолютно всем пациентам, радикально прооперированным по поводу дифференцированного рака ЩЖ. До недавнего времени именно такой подход был стандартным и применялся во всех ведущих западных клиниках [28, 69]. Однако позднее масштабные ретроспективные клинико-эпидемиологические исследования, проведенные в авторитетных центрах США и Европы, убедительно доказали, что при квалифицированном удалении дифференцированных карцином, размер которых не превышает 10-15 мм и отсутствии признаков многофокусного роста, экстратиреоидной инвазии и метастазов от абляции можно отказаться. Было показано, что у таких больных радиойодная абляция не влияла на частоту возникновения рецидивов, метастазов, а также выживаемость [26, 62]. Кроме того, введение в организм радиоактивного изотопа не является абсолютно безопасным и может иметь побочные эффекты [10, 98].

В результате тщательного анализа данных в ЕТА разработаны рекомендации (Европейский консенсус), в которых предлагается при выборе

тактики лечения учитывать классификацию пациентов по группам риска [79]. При этом обязательной радиоiodной абляции подлежат случаи из группы высокого риска — стадия опухоли T_{3-4} , наличие регионарных и/или отдаленных метастазов. Именно у данного контингента больных статистически подтвержден противорецидивный эффект радиоiodной абляции [26, 96]. Пациентам из группы очень низкого риска — с солитарными карциномами менее 1 см и без регионарных и отдаленных метастазов — абляцию не проводят. Как показали многочисленные ретроспективные исследования, у таких пациентов и без проведения процедуры абляции значения показателей безрецидивной выживаемости приближены к 100 % [79, 80, 111]. Все остальные случаи дифференцированного тиреоидного рака имеют относительные показания к радиоiodной абляции, а решение проводить ее или нет принимается индивидуально (с учетом локализации, инвазивных характеристик и гистологического варианта карциномы) и непременно должно обсуждаться с больными [79].

В отличие от ЕТА в рекомендациях АТА [32] особое внимание следует уделять возрасту больных. Указано, что пациентам моложе 45 лет абляцию проводят только при наличии отдаленных метастазов, а больным старше указанного возраста — при опухолевой стадии T_{3-4} , независимо от наличия или отсутствия регионарных и отдаленных метастазов.

Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют четкие общепринятые стандарты к назначению радиоiodной абляции больным, прооперированным по поводу дифференцированного рака ЩЖ, и дискуссии между клиницистами по данному вопросу не прекращаются. Продолжается поиск объективных критериев, помогающих правильно принять решения. Одним из них является повышенный уровень ТГ. Было показано, что у больных с уровнем ТГ в сыворотке крови более 30 мкг/л (через 7-10 сут после тотальной тиреоидэктомии на фоне отмены тиреоидных гормонов) в 60-70 % случаев развиваются рецидивы независимо от размера первичной опухоли [5, 85].

Широко обсуждаются и очевидные, на первый взгляд, подходы — в частности, лечение пациентов с микрокарциномами. Несмотря на то что клинический прогноз в таких случаях, как правило, благоприятный, частота рецидивов спустя 10, 20 и 30 лет после операции не превышает 1, 3 и 3,5 %, соответственно (даже при отказе от абляции) [5, 61, 78, 111]; некоторые авторы описывают и крайне агрессивный характер поведения отдельных микрокарцином [12, 82, 88]. Настораживают и статистические факты. Так, ретроспективный анализ

900 больных с микрокарциномами (средний размер опухоли 7 мм), прооперированных в клинике Мэйо (США) за 60-летний период, показал, что многофокусный рост среди них отмечался в 23 % случаев, экстратиреоидная инвазия — в 2 %, регионарные метастазы — в 30 %, отдаленные метастазы — в 0,3 % случаев [48]. Аналогичные данные были представлены и российскими исследователями: среди 440 проанализированных микрокарцином ЩЖ признаки многофокусного роста были зафиксированы в 25,9 % случаев, экстратиреоидная инвазия — в 9 %, регионарные метастазы — в 24,3 %, отдаленные метастазы в легкие — в 1,9 % случаев [4]. В этой связи некоторые авторы при решении вопроса об абляции в случаях микрокарциномы учитывают также ее локализацию, гистологический подтип и инвазивные характеристики [12, 88]. Следует отметить, что вопрос об адекватном подходе к показаниям абляции приобретает все большую актуальность, поскольку внедрение в клинику новых высокочувствительных методов, а также информирование населения о раке ЩЖ (как следствие, мотивация к регулярному обследованию) способствуют увеличению выявления микрокарцином среди населения [8, 61, 70].

Немало дискуссий возникает и вокруг инкапсулированных папиллярных карцином ЩЖ. Считают, что в целом такие опухоли имеют очень низкий потенциал агрессивности [81, 84]. Вместе с тем, данные литературы относительно назначения абляции в таких случаях достаточно противоречивы. Некоторые авторы полагают, что эту процедуру не следует проводить, если размер опухоли не превышает 2 см [5, 90]. Другие расширяют этот диапазон и придерживаются точки зрения, что в случае инкапсулированных дифференцированных карцином без метастазов, независимо от размера опухоли, абляция не рекомендуется [16, 84]. Естественно, что множественные (даже небольшие инкапсулированные) карциномы, описание которых все чаще появляется в литературе [21, 54, 59], подлежат обязательной абляции.

Для Украины проблема рака ЩЖ, алгоритма его выявления и лечения, является чрезвычайно актуальной. После аварии на ЧАЭС, сопровождающейся выбросом в атмосферу радиоизотопов йода, в стране документально зафиксировано достоверное увеличение числа случаев тиреоидных карцином у детей и подростков [1, 7]. После Чернобыльской катастрофы прошло уже более четверти века. Пострадавшие дети и подростки перешли в когорту взрослых, а заболеваемость раком ЩЖ в этой группе повышенного риска не снижается и по сей день [8, 47, 60]. При этом, по мере отдаления от даты аварии и взросления пациентов,

достоверно увеличивается процентная доля инкапсулированных опухолей, а также в результате скринингового эффекта, как и во всем мире, отмечается рост количества микрокарцином [8, 60]. Таким образом, в Украине ежегодно увеличивается число случаев “благополучных” карцином, не требующих лечения радиоактивным йодом. Вместе с тем, во всех международных рекомендациях указывается, что наряду с детским возрастом наличие в анамнезе пациента факта радиационного облучения расценивают как показатель для обязательной абляции [32, 38, 39, 79], поскольку доказана радиогенная инициация тиреоидного канцерогенеза [74, 97]. В то же время, результаты длительного наблюдения за больными (в том числе из группы повышенного риска, которым были проведены органосохраняющие операции по поводу дифференцированного рака ЩЖ) свидетельствуют об очень маленьком количестве рецидивов среди них [2].

Считают, что радиогенный эффект сохраняется длительное время, однако четкого цифрового эквивалента этому временному интервалу нет. В этой связи хотелось бы отметить следующее. Многочисленные исследования показали, что радиоиндуцированные папиллярные карциномы (развившиеся у пациентов, которые получили облучение в результате аварии на ЧАЭС, взрыва атомной бомбы в Японии или проходившие лечение радиоактивным йодом по поводу заболеваний головы и шеи) характеризуются высокой частотой соматических перестроек *RET/PTC* [33, 45, 75]. При этом среди пострадавших после бомбардировки Хиросимы и Нагасаки максимальный процент *RET/PTC*-позитивных папиллярных карцином ЩЖ отмечен у тех, кто был прооперирован в среднем через 22 года после катастрофы. Вместе с тем, через 36 лет соотношение *RET/PTC*-позитивных и *RET/PTC*-негативных опухолей уже не отличалось от группы необлученных японцев [45]. Могут ли эти данные свидетельствовать о нивелировании со временем радиационного эффекта — остается вопросом, а вместе с ним и обоснованная возможность отказа от абляции для пациентов, имеющих в анамнезе факт радиационного облучения. Таким образом, возможность индивидуального подхода к лечению данного контингента людей требует тщательного, всестороннего анализа и убедительной доказательной базы.

В отличие от показаний сроки проведения радиойодной абляции являются общепринятыми. Оптимальный промежуток времени между операцией и первым назначением радиоизотопа — 1-1,5 мес [5, 79]. Однако следует учитывать, что если пациент проходил какие-либо исследования с применением контрастных препаратов, содержащих

йод, радиойодтерапия должна быть отложена на 2-3 мес [89]. Проведение абляции через 6 мес и позднее достоверно увеличивает риск развития рецидивов и связанной с этим летальности. В то же время, выполнение абляции ранее чем через 21 сут после операции также нежелательно, поскольку за такой срок трудно достичь адекватного (30 мЕд/л и выше) поднятия уровня тиреотропного гормона (ТТГ), необходимого для активации процесса захвата радиоизотопа тиреоидными клетками [79, 89].

Повышение уровня ТТГ. Достичь этого можно двумя разными подходами: стимуляцией эндогенного ТТГ или введением экзогенного рекомбинантного гормона (рТТГ) — препарат Тироген (*Genzyme Ltd.*, Великобритания). В первом случае больному после операции минимум 3 недели (максимум 4-5) не назначают *L*-тироксин. Если у пациента ярко выражены симптомы гипотиреоза, врачи допускают вместо препарата Т4 назначить Т3 (на 2-3 недели), который имеет небольшой фармакологический полупериод жизни (около 10 часов), но и его отменяют за 2 недели до абляции [79, 89]. При использовании экзогенного рТТГ больному через день делают две инъекции Тирогена (в/м по 0,9 мг) и через 24 ч после последней дают радиоактивный йод [79, 89]. Абляцию в таких случаях можно проводить намного раньше — через 1-2 недели после тиреоидэктомии.

Каждый из подходов имеет свои преимущества и недостатки. Поскольку тироген назначают на фоне терапии *L*-тироксином, это позволяет избежать гипотиреоза и, естественно, благоприятно сказывается на самочувствии больных. Кроме того, при таком подходе снижена радиационная нагрузка на экстратиреоидные ткани, поскольку в эутиреоидном состоянии не нарушается почечный клиренс йода и уровень радиоактивности в крови приблизительно на 35 % ниже, чем у больных с эндогенной стимуляцией ТТГ [89]. Учитывая последний аспект, некоторые авторы гипотетически полагают, что применение рТТГ может снизить риск развития вторичных злокачественных опухолей и почечных осложнений [77, 112]. Поскольку даже относительно кратковременный искусственный гипотиреоз приводит к нарушению метаболизма липидов и увеличивает риск развития атеросклероза, больным с кардиологическими, пульмонологическими, нефрологическими заболеваниями абляцию рекомендуют проводить исключительно с применением рТТГ [89]. Однако некоторые клиницисты даже при использовании тирогена рекомендуют отменять прием *L*-тироксина за несколько дней до инъекций препарата и возобновлять гормональную терапию лишь спустя несколько су-

ток после приема радиоiodа [63]. Такой подход (в литературе часто используется термин “мини-отмена”) они объясняют тем, что в 100 мкг *L*-тироксина содержится почти 65 мкг йодида, который может конкурировать с радиоактивным изотопом. Сравнение двух таких подходов показало, что при проведении абляции с использованием рТТГ у пациентов с “мини-отменой” тиреоидных препаратов по сравнению теми, кто продолжал терапию *L*-тироксином, достоверно ниже уровень экскреции йода, а эффективность абляции выше [17, 63].

Преимущества стимуляции эндогенного ТТГ — пролонгированное повышение его уровня. Именно таким образом радиологи предлагают проводить абляцию пациентам из группы высокого риска, особенно с агрессивными гистологическими подтипами папиллярного рака и подозрением на наличие метастазов, поскольку считают, что чувствительность и эффективность такой процедуры выше по сравнению с рТТГ [34, 89]. В то же время, пациентам из группы низкого риска при абляции рекомендуют применять рТТГ [15]. Однако другие авторы предлагают абсолютно всем пациентам, радикально прооперированным по поводу дифференцированного рака ЩЖ, при абляции использовать тироген [94]. Таким образом, вопрос о том, как в каждом конкретном случае достигнуть повышения уровня ТТГ перед абляцией, остается дискуссионным.

В медицине используют разные радиоизотопы йода [101]. Среди них наиболее широкое терапевтическое применение нашёл ^{131}I . Впервые этот изотоп был получен на циклотроне Калифорнийского университета в 1936 г. При первой попытке применения радиоактивного йода в клинической практике использовалась смесь изотопов — ^{131}I и ^{130}I — с существенным преобладанием последнего. В то время стоимость получения этих изотопов была настолько велика, что всерьез обсуждался вопрос сохранения мочи пациента с целью повторного использования радиоактивного йода [101]. С развитием ядерных технологий ^{131}I стал более доступен. Относительно короткий период полураспада (8,04 сут) обеспечивает возможность избирательного накопления значительной дозы в сравнительно небольшой временной интервал, а поскольку пробег электронов в ткани не превышает 2 мм, облучение рядом расположенных тканей минимально [5, 101].

В клинической практике возможны разные подходы к выполнению процедуры радиоiodной абляции. Первый предусматривает выполнение предварительного диагностического теста с последующим назначением индивидуальной дозы йода. Второй — пациенту сразу дают лечебную дозу без предварительной диагностики. Первая мето-

дика широко применяется в Америке, вторая — в Европе, в том числе в Украине [6]. При проведении лечебной и диагностической радиоiodтерапии используют разные активности йода.

Дозиметрия и диагностика перед абляцией.

Проведение перед абляцией предварительного сканирования имеет ряд преимуществ: возможность оценки количества остаточной ткани, выявление ранее не обнаруженных метастазов и, таким образом, выбор адекватной тактики лечения [6, 89]. Вместе с тем, применение диагностической активности ^{131}I (40-200 МБк) непосредственно перед абляцией (или лечением) может привести к *stuning*-эффекту (в отечественной литературе часто используют термин “оглушение”) — снижению накопления йода, нарушению его кинетики во время последующей радиоiodтерапии и, соответственно, снижению эффективности последней [89]. Поэтому во многих клиниках для предварительной оценки объема оставшейся тиреоидной ткани предлагают использовать невысокие активности ^{131}I (менее 10 МБк) и измерять его 24-часовое накопление в ложе ЩЖ (радиоiodтест). Если накопление превышает 20 %-порог, то больным рекомендуется повторная операция, поскольку остаточная ткань достаточно велика для успешной абляции; если менее, то через несколько суток больному дают уже лечебную дозу йода и проводят абляцию [89].

В качестве альтернативы для диагностических целей также предлагается использовать изотоп ^{123}I (37-55 МБк) [89, 101]. Впервые ^{123}I был получен в 1949 г., однако до 1982 г. широкого применения в клинике он не получил, поскольку отсутствовали технологии, позволяющие очистить его от примесей ^{124}I [101]. Преимуществом данного дорогостоящего изотопа ^{123}I является то, что он не вызывает эффект “оглушения”, однако короткий период полураспада (13,2 ч) не позволяет проводить сканирование позднее чем через 24 ч после его поступления в организм [27, 101]. В связи с этим некоторые авторы считают, что чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I более низкая по сравнению с традиционным ^{131}I [89]. Однако данные других исследователей убеждают, что диагностическое сканирование с ^{123}I является достаточно информативным как при оценке остаточной ткани, так и при выявлении регионарных и отдаленных метастазов [11, 27]. Кроме того, данные литературы свидетельствуют, что такой подход одинаково правомочен как при стимуляции эндогенного ТТГ, так и при применении экзогенного рТТГ [11].

С разработкой и внедрением в клинику метода позитронной эмиссионной томографии (PET) появилась еще одна альтернативная возможность проведения диагностической дозиметрии [18, 107].

Данную процедуру проводят при невысоких (40-100 Мбк) активностях ^{124}I (полупериод распада 4,2 сут). Гипотетически, ученые не исключают возникновение эффекта “оглушения” после применения ^{124}I , однако четкие статистические данные по этому вопросу пока отсутствуют.

Процедура абляции. Как уже отмечалось выше, проведение предварительного диагностического сканирования позволяет объективно оценить объем остаточной ткани, и если он не требует повторного оперативного удаления, выбрать адекватную для абляции активность изотопа. Как правило, для пациентов с эндогенной стимуляцией ТТГ диапазон активности ^{131}I варьирует от 1 до 3,7 Гбк. При этом учитывается локализация, размер, конфигурация очагов накопления, величина поглощенной дозы, наличие регионарных и отдаленных метастазов [89].

Проведение абляции без предварительного сканирования предусматривает введение пациенту фиксированной активности, которая считается достаточной и эффективной в аналогичных клинических ситуациях, исходя из опыта работы учреждения [5, 6]. Для пациентов с эндогенной стимуляцией ТТГ диапазон активности ^{131}I тот же — от 1 до 3,7 Гбк [89]. Ориентирами для конкретной дозы являются наличие подтвержденных метастазов, принадлежность больных к группам риска, их возраст, агрессивность гистологического подтипа карцином и их инвазивность. Однако дискуссии по поводу дозы радиоактивного йода не прекращаются. Сравнительные результаты применения высоких (2,7-3,7 Гбк) и низких (1,0-1,8 Гбк) активностей ^{131}I показали статистически достоверные преимущества первых: при низких дозах полная абляция достигалась в 60-80 % случаев, при высоких дозах — в 74-100 % [6, 86]. Однако в литературе достаточно много сообщений о высокой эффективности низких доз (1,1 Гбк) [29, 56]. При этом, как утверждают авторы, при низких дозах реже развиваются побочные эффекты, а также сокращается время нахождения больного в клинике. Ряд авторов наиболее адекватной считают умеренную стандартную дозу в 1,8 Гбк [55].

Подход к больным, получающим рТТГ, несколько иной: используют стандартную фиксированную активность — 3,7 Гбк [79, 89]. Однако, опять-таки, дискуссии о дозах не прекращаются. В то же время, было показано, что эффективность применения 3,7 Гбк ^{131}I выше, по сравнению с 1,1 Гбк [14, 96]. Однако рандомизированные исследования других авторов свидетельствуют, что при использовании низких и высоких активностей ^{131}I эффективность абляции практически одинакова [68, 83]. Имеются сообщения и об очень высо-

кой эффективности низких доз (1,1 Гбк), с помощью которых удается осуществить полную абляцию остаточной ткани в 90-95 % случаев [56]. Таким образом, вопрос о выборе дозы радиоактивного йода для абляции, а также тактики ее проведения (на фоне отмены тиреоидных гормонов или использования рТТГ) до сих пор остается в стадии широкой дискуссии.

Касаясь темы абляции (как, впрочем, и радиойодтерапии), следует отметить еще один важный аспект — подготовка больных к процедуре. Помимо высокого уровня ТТГ, который обеспечивает активный захват радиоактивного йода тиреоидными клетками, необходимо минимизировать эффект нерадиоактивного конкурента. Для этого рекомендуют на несколько недель до радиойодтерапии исключить все йодсодержащие медикаментозные препараты и пищевые добавки — контрастные вещества, ряд офтальмологических лекарств, а также амиодарон и тиоционаты, которые могут подавлять поглощение ЩЖ йодида натрия. Кроме того, необходимо придерживаться определенной диеты и не употреблять продукты питания, богатые йодом (в частности, морские, молочные, соевые, а также вяленые, копченые, соленые продукты). Также исключению подлежат шоколад, яйца, йодированная и морская соль, водоросли и продукты их жизнедеятельности (агар-агар, альгин, альгинат) [79, 89]. Следует избегать контактов с дезинфицирующими и моющими средствами, поскольку многие из них содержат перхлорат — сильнейший конкурент йода [42]. По той же причине нельзя использовать для приготовления пищи и питья хлорированную воду. Несоблюдение этих правил может существенно или даже полностью нарушить кинетику радиоактивного йода и тем самым снизить эффективность абляции [79, 89].

Сцинтиграфия всего тела после абляции. Сцинтиграфию всего тела проводят на 4-6-е сут (и даже раньше, если применялся рТТГ) после введения радиоактивного йода. Чем выше была активность ^{131}I , тем чувствительнее метод. К примеру, чувствительность при диагностических и лечебных активностях отличается в 20-30 раз [89]. По сравнению с традиционным планарным сканированием томографические технологии, в частности однофотонная эмиссионная компьютерная томография (*singl-photon-emission computer tomography — SPECT*), имеют более высокую чувствительность [73]. Более поздним изобретением стали системы, в которых совмещаются принципы *SPECT* и компьютерной томографии (*SPECT/CT*). Использование таких систем позволяет более четко определить анатомическую локализацию остаточной тиреоидной ткани и метастазов [13, 109].

Если остаточной тиреоидной ткани достаточно много, то накопление изотопа в ней доминирует и заслоняет визуализацию возможных метастазов в мозге, средостении, грудной клетке. В таких случаях диагностическое сканирование всего тела нужно повторить через 3-6 мес после абляции с целью выявления этих патологических очагов [36, 89]. Если при сцинтиграфии накопление ^{131}I визуализируется в ложе ЩЖ, а также в проекции шеи, средостения, легких, костей и пр., назначается терапия радиоактивным йодом через 3-6 мес. В случаях когда накопление изотопа имеет место только в проекции ложа ЩЖ, а иные патологические очаги накопления йода отсутствуют, распределение изотопа считается нормальным и больному планируется контрольная диагностическая сцинтиграфия через 6 мес.

Если при следующей плановой процедуре регистрируется исключительно физиологическое распределение изотопа и уровень ТГ в крови менее 2 мкг/л, пациент переводится на режим диспансерного наблюдения: контрольные обследования каждые полгода (в течение 5 лет), а далее — ежегодно. Если визуализируются очаги накопления, но они ограничены областью ложа ЩЖ, то причиной этого, вероятнее всего, является остаточная тиреоидная ткань, что требует повторной абляции. Если патологическое накопление изотопа регистрируется в проекции шеи, средостения и легких, решается вопрос дальнейшей тактики лечения [5, 79, 89].

Кроме того, наиболее информативным тестом в диагностике рецидивов и метастазов у больных, которым была выполнена тотальная тиреоидэктомия, является уровень ТГ в сыворотке крови. Если он на фоне супрессивной терапии не определяется, это считается нормальным. Если определяется — оценивается его ТТГ-стимулированный показатель (отмена тироксина или назначение тирогена). Если последний превышает отметку в 2 мкг/л, то предполагают рецидив или наличие метастазов. Кроме того, во многих клиниках определяют не только уровень ТГ, но и титр антител к нему, который оценивают в динамике. Такой подход обусловлен тем, что у некоторых больных с метастазами дифференцированного рака ЩЖ ТГ в крови может отсутствовать [57, 103]. По данным литературы, такая ситуация может иметь место, когда первичная карцинома выявлялась на фоне аутоиммунного тиреоидита [57]. Авторы объясняют это тем, что аутоиммунные антитела циркулируют в крови достаточно длительное время после тотальной тиреоидэктомии и могут фиксировать соответствующий антиген, продуцирующийся метастатическими клетками, а также блокировать его выве-

дение в кровь. Если метастазы отсутствуют, титр антител к ТГ со временем будет постепенно снижаться, а при наличии метастазов он будет расти [50, 103].

Следует остановиться и на другой ситуации — повышенный уровень ТГ в крови и негативная сцинтиграфия. В таких случаях задача врача заключается в установлении локализации метастазов и, по возможности, в их хирургическом удалении. Диагностическую помощь при этом может оказать *PET*, а в качестве тропного носителя используется дезоксиглюкоза, чаще всего меченная фтором [5, 89].

Радиоiodтерапия метастазов

Для лечения пациентов с наличием метастазов дифференцированного рака проводят повторную операцию, радиоiodтерапию или химиотерапию, причем как в моно-варианте, так и в комбинации. В случае выявления крупных операбельных метастазов, независимо от их локализации и радиоiodчувствительности, рекомендуется повторное хирургическое вмешательство. Радиоiodчувствительные метастазы небольших размеров или неоперабельные подлежат радиоiodтерапии, при этом результативность такого лечения напрямую зависит от объема опухолевой ткани и степени ее дифференцировки [89].

Больные с локорегионарными рецидивами и метастазами в лимфатические узлы шеи, как правило, имеют хороший прогноз, независимо от размеров опухолевого поражения, поскольку они легкодоступны для оперативного удаления (в случае крупных опухолевых очагов). Небольшие метастазы, если они чувствительны к радиоактивному йоду, подлежат радиоiodтерапии. Гораздо больше проблем с отдаленными метастазами — в легкие, кости, мозг, которые диагностируются приблизительно у 10-20 % больных с дифференцированным раком ЩЖ и являются наиболее частой причиной их смерти [89].

В случае метастазов в легких назначение радиоiodтерапии зависит от их размеров, способности аккумулировать радиоiod, а также эффективности предыдущих курсов. Обычно у пациентов молодого возраста, включая детей, метастазы папиллярной карциномы в легких мелкоочаговые, диссеминированные и обнаруживают интенсивное накопление ^{131}I (при этом рентгенологически они не видны) [65, 91]. Таким пациентам назначают повторяющиеся курсы радиоiodтерапии с интервалом в 6-12 мес, при которых, как правило, удается достичь ремиссии заболевания. Однако возможны и сопутствующие осложнения — пневмонии и фиброзы. Крупноочаговые поражения

обычно выявляются у взрослых с фолликулярным раком ЩЖ. По сравнению с мелкоочаговыми метастазами молодых пациентов крупноочаговые поражения легких легко визуализируются разными методами. При крупноочаговых метастазах, накапливающих ^{131}I , также показана радиойодтерапия, с помощью которой можно достичь ремиссии, однако, как правило, при этом требуется большее число лечебных курсов [89, 91].

Костные метастазы чаще всего обнаруживаются в позвоночнике, ребрах, грудине, костях таза. Они могут быть как солитарными, так и множественными и, как правило, плохо выявляются при скintiграфии и рентгенологических исследованиях. Кроме того, по данным литературы, приблизительно у трети больных с такими метастазами ТГ в сыворотке крови не определяется [87]. В то же время, в большинстве случаев проявляется клиническая симптоматика: болевой синдром и ортопедические нарушения. Наиболее информативным методом выявления костных метастазов является компьютерная или магнитно-резонансная томография. При лечении таких больных следует учитывать риски переломов и неврологических осложнений. В случае солитарных костных метастазов наилучшие результаты отмечаются при их полной хирургической резекции (если, конечно, это возможно осуществить) [40]. Радиойодтерапия менее эффективна и в большинстве случаев преследует паллиативные цели. Часто радиойодтерапию проводят в комбинации с наружным облучением, что способствует стабильности костной ткани [40].

Отдаленные метастазы в мозге при дифференцированном раке ЩЖ встречаются достаточно редко. Существует мнение, что такие метастазы развиваются, как правило, в случае фолликулярной карциномы, причем у пациентов с гипофизарной недостаточностью [108]. Как показывает опыт специалистов, при наличии метастазов в мозге в первую очередь оценивается возможность их нейрохирургического удаления, независимо от интенсивности накопления в них изотопа йода [71, 102]. Если хирургическое лечение невозможно, а ^{131}I они не накапливают, рекомендуют наружное облучение; параллельно, для предотвращения отеков и их возможных осложнений, назначают глюкокортикоиды [71, 102]. Некоторые авторы рекомендуют при лечении радиоактивным йодом пациентов с метастазами в мозге применять рТТГ [108].

При лечении радиоактивным йодом пациентов с рецидивами и метастазами дифференцированного рака ЩЖ (как локорегионарных, так и отдаленных) возможны осложнения — отек опухолевой ткани и прогрессия опухоли в результате

стимулирующего влияния высокого уровня ТТГ на рост и пролиферацию тиреоидных клеток. Именно поэтому многие авторы склоняются к ограничению количества курсов проводимой радиойодтерапии [89]. Кроме того, иногда сами пациенты отказываются от повторяющихся курсов подобного лечения, ссылаясь на плохое самочувствие, вызванное искусственным гипотиреозом. В этой связи особого внимания заслуживает опыт авторов, анализирующих возможность применения рТТГ при лечении пациентов с метастазами, в том числе и отдаленными. Одной из первых попыток провести такой анализ на достаточно объемном материале (217 пациентов) стали исследования *M. Luster* и соавт. [64]. Большинство больных были пожилого возраста с прогрессирующими карциномами и множественными крупными метастазами. Поскольку в то время рТТГ официально еще не применялся при радиойодтерапии метастазов (анализировали данные прооперированных больных в 30 разных медицинских центрах за период с 1997 по 2004 гг.), в исследуемую группу были включены следующие пациенты: с недостаточной стимуляцией ТТГ при отмене *L*-тироксина, с высоким риском прогрессии опухолевого процесса на фоне высокого ТТГ, с выраженным компрессионным синдромом вследствие гипотиреоза, нуждающиеся в экстренном лечении, а также изъявившие собственное желание. Несмотря на то что у большинства из них имела место прогрессия опухолевого процесса, в 75 % случаев удалось достичь ремиссии.

Позднее появилось достаточно много публикаций, в которых авторы сравнивали результативность лечения пациентов с метастазами радиоактивным йодом на фоне экзогенного рТТГ и стимулированного эндогенного ТТГ, однако полученные данные и выводы достаточно противоречивы. Некоторые клиницисты говорят о практически одинаковой эффективности этих двух подходов [94, 105], другие склоняются к преимуществам рТТГ по сравнению с отменой тиреоидных гормонов, ссылаясь на более высокую результативность выявления и лечения метастазов, а также на несоизмеримо лучшее самочувствие больных [66]. Ряд авторов категорично этому возражают и придерживаются точки зрения о радиойодном лечении пациентов с метастазами (особенно отдаленными), исключительно на фоне отмены *L*-тироксина [52]. По их мнению, лечение пациентов с отдаленными метастазами с применением экзогенного рТТГ допустимо лишь в случаях, когда невозможно достичь необходимого повышения уровня ТТГ отменой *L*-тироксина или же когда длительное гипотиреоидное состояние с ярко выраженной клинической симптоматикой угрожает усугублению имеющихся сопутствующих заболеваний. При этом

некоторые авторы отмечают более высокую диагностическую чувствительность выявления метастазов на фоне рТТГ по сравнению с отменой тиреоидных гормонов, однако последующее лечение рекомендуют проводить исключительно на фоне эндогенной стимуляции ТТГ [30]. Другие, наоборот, указывают на то, что эффективность выявления отдаленных метастазов выше, если больным отменяют тиреоидные гормоны по сравнению с применением рТТГ [106].

Таким образом, данные литературы не только об эффективности, но и о возможности применения рТТГ при радиойодтерапии метастазов, особенно отдаленных, крайне противоречивы. Поскольку состояние больных, принимавших рТТГ, по сравнению с отменой тиреоидных гормонов несоизмеримо лучше, вопрос разработки четких критериев и показаний для возможного применения рТТГ при лечении метастазов дифференцированного рака ЩЖ является важным и актуальным, в том числе и для Украины.

Аналогично абляции, возможны два подхода к выбору дозы лечебной активности: эмпирический и дозиметрический. В первом случае пациенту назначается фиксированная (стандартная) активность ^{131}I , которая по опыту была наиболее эффективной в подобных клинических ситуациях. Метод простой, дешевый, удобный, не требует дополнительных дорогостоящих радиометрических исследований и дозиметрических расчетов. Вместе с тем, он игнорирует индивидуальные особенности поглощения, удержания и выведения изотопа. Это может привести к тому, что одни и те же фиксированные активности могут быть недостаточными для одних пациентов и избыточными для других [5, 89]. Иными словами, эмпирический подход является “слепым” и непрогнозируемым с точки зрения эффективности и безопасности. Иногда, чтобы избежать избыточной лучевой нагрузки на организм, радиологи дополнительно выполняют простые расчеты допустимой активности, умножая удельную активность на массу тела пациента.

Обычно активности ^{131}I , которые применяют при лечении пациентов с метастазами дифференцированного рака, находятся в диапазоне от 4 до 11 ГБк. При этом учитывается и локализация опухолевого очага: для метастазов в лимфатические узлы шеи используют 3,7–6,5 ГБк, при метастатическом поражении легких — 7,4 ГБк. Кроме того, соблюдается принцип: чем крупнее метастаз, тем большую активность ^{131}I следует назначать пациенту [89]. В отдельных случаях, особенно при наличии отдаленных метастазов и агрессивных подтипах карциномы, может потребоваться и более высокая активность ^{131}I — выше 7,4 ГБк, что, по мнению авторов, абсолютно безопасно для

больного. Однако при ее повышении следует оценивать уровень радиоактивности в крови, поскольку превышение отметки в 2 Гр может привести к миелотоксичности [89].

Принципиально иная стратегия при дозиметрическом подходе — предварительный расчет назначаемой активности ^{131}I , которая обеспечит реализацию терапевтического эффекта в конкретных опухолевых очагах. Для этого необходимы сложные дозиметрические измерения (в течение 72 часов) и последующие математические расчеты. Однако такой подход помимо технических сложностей имеет ряд других недостатков: неточности при оценке объема патологического очага (особенно при небольших и гетерогенных по накоплению изотопа метастазах), возможность эффекта “оглушения” при последующей терапии, увеличение периода отмены тиреоидных гормонов. Но, несмотря на перечисленные недостатки, только при выполнении дозиметрии опухоли можно достичь необходимого лечебного эффекта.

Особую проблему для врача и угрозу пациенту представляют радиойодрезистентные метастазы. Их опухолевые клетки не накапливают изотопы йода, и их невозможно выявлять и лечить радионуклидными методами. Как было отмечено выше, для диагностирования таких метастазов используют *PET*, а предпочтение в лечении отводится хирургическим методам. Если оперативное удаление невозможно, используют комбинированные подходы — внешнее облучение и химиотерапию. Однако чувствительность клеток дифференцированных карцином ЩЖ к цитостатикам широкого спектра очень низкая, а токсичность этих препаратов для организма высокая. Поэтому актуальным современным направлением для лечения пациентов с радиойодрезистентными метастазами дифференцированного рака ЩЖ, а также метастазами с низкой чувствительностью к ^{131}I стала таргетная терапия, развитию которой способствовали результаты многочисленных молекулярно-биологических исследований.

С помощью методов молекулярной биологии было установлено, что дифференцированные карциномы ЩЖ гетерогенны по спектру выявленных в них генетических нарушений — мутации генов *RAS*, *BRAF*, структурные перестройки генов *RET*, *NTRK1*, *BRAF*, *PPAR γ* , *PTEN* [3, 41]. Было показано, что такие генетические изменения специфично модулируют разные пути трансдукции внутриклеточных сигналов — каскад митогенактивируемых киназ, фосфотидилинозитол-3-киназный, β -катениновый сигнальный путь и др. [41]. Эти результаты способствовали идентификации конкретных молекулярных мишеней, в частности тирозинки-

назы, и направленному развитию молекулярной таргетной терапии дифференцированного рака ЩЖ. В настоящее время во всем мире уже проходят широкие клинические испытания различных ингибиторов тирозинкиназ: Мотесаниб (*Motesanib*), Акси-тениб (*Axitinib*), Сорафениб (*Sorafenib*), Сунитиб (*Sunitinib*), Пазопаниб (*Pazopanib*), Ленватаниб (*Lenvatinib*), Вандетаниб (*Vandetanib*), Кабозанти-ниб (*Cabozantinib*) [95]. В литературе есть ссылки и на клинические испытания препаратов другого спектра: ингибитора циклооксигеназы-2 — Це-лекоксиб (*Celecoxib*) [72], ингибитора деацетилазы гистонов — Вориностат (*Vorinostat*) [110], ингиби-торов ангиогенеза — Талидомид (*Thalidomide*) и Леналидомид (*Lenalidomide*) [9]. Как показала практика, молекулярно-генетические характери-стики опухолей имеют далеко не второстепенное значение для индивидуального подхода к таргент-ному лечению пациентов. В частности, было уста-новлено, что метастазы *BRAF*-позитивных опухо-лей лучше поддаются лечению Мотесанибом, чем *BRAF*-негативные [100].

В центре особого внимания фармакологов — создание препаратов, способствующих редиффе-ренцировке опухолевых клеток и восстановлению их способности аккумулировать йод. Уже прово-дятся клинические испытания Розиглитазона (*Rosiglitazone*), который активирует рецептор, ре-гулирующий пролиферацию пероксисом (*PPAR* — *peroxisome proliferator-activated receptors*) [51], и Селуметиниба (*Selumetinib*), блокирующего МЕК-киназы [49]. После того как был открыт симпортер натрия/йода (*NIS*) — белок, осуществляющий ак-тивный захват йода тиреоидными клетками [35], поиски фармакологов стали более прицельными и направленными на усиление экспрессии и тран-скрипционной активности *NIS*. Одним из канди-датов стала ретиноевая кислота (производная ви-тамина А), которая усиливает экспрессию *NIS* на всех этапах его биосинтеза (транскрипция, транс-ляция, модификация, интеграция в мембрану), а также обладает антипролиферативным и редиффе-ренцирующим свойствами [46]. Препараты рети-ноевой кислоты (в частности, Роакутан) уже ус-пешно применяются в разных клиниках мира, и во многих случаях их эффективность подтверждена документально, однако восстановление йоднако-пительной функции отмечено далеко не у всех па-циентов [67]. Аналогичная ситуация и с препара-тами, содержащими литий [58]. И если ретиноевая кислота безвредна, то все остальные перечислен-ные выше препараты обладают достаточно широ-ким спектром побочных эффектов. Поэтому иссле-дования опухолей и метастазов на предмет на-личия в них специфичных структурных генетичес-

ких нарушений, их клональности, а также базаль-ного уровня экспрессии *NIS* чрезвычайно важны и, возможно, станут основой при выборе адекватной индивидуальной таргетной терапии.

Побочные эффекты радиойодтерапии

Выделяют ранние (обычно транзиторные) эф-фекты и поздние, приобретающие хроническую фор-му. Побочные осложнения могут быть обусловлены как непосредственным влиянием радиоактивного йода, так и гипотиреидным статусом пациента. Ран-ние эффекты зачастую напрямую зависят от полу-ченной активности ¹³¹I и проявляются локальными болевыми ощущениями в области шеи, сухостью во рту, гастритами и сиалоденитом [10, 89]. Для предот-вращения заболеваний желудка больным назначают альмагель и ингибиторы протоновых каналов. Для защиты слюнных желез рекомендуют употреблять кислые продукты (лимоны, леденцы), которые сти-мулируют слюноотделение. Иногда после радио-йодтерапии отмечаются признаки тромбоцитопении и лейкопении. В таких случаях необходим постоян-ный мониторинг общего анализа крови, а интервалы между курсами радиойодтерапии должны быть не менее 6 мес [89]. Также после лечения радиойодом у пациентов повышается риск кариеса, могут повреж-даться слезные железы [10].

Возможны такие отдаленные хронические ос-ложнения: депрессия костного мозга (вплоть до лейкемии), легочные фиброзы, риск развития вто-ричных опухолей [89, 91]. Фибротизация в легких, как правило, имеет место у пациентов с наличием десименированных легочных метастазов, поэтому таким больным рекомендуют соблюдать минимум 6-месячный интервал между курсами и назначают глюкокортикоиды [89, 91]. Следует отметить, что мнение о повышении риска развития вторичных опухолей после лечения радиойодом не является общепризнанным. С одной стороны, мета-анализ 6841 пациентов показал дозо-зависимый рост такой заболеваемости — вторичные солидные опу-холи мягких тканей, костей, кишечника и слюнных желез [92]. С другой стороны, когортные исследо-вание американских ученых (10 000 пациентов, проходивших лечение радиоактивным йодом, и 19 000 контрольных случаев) не выявили досто-верных статистических различий в риске развития вторичных опухолей между группами [23].

Противопоказания к проведению радиойодтерапии

Абсолютным противопоказанием к проведению радиойодтерапии является беременность. Поэтому пациенткам репродуктивного возраста настоятель-но рекомендуют в течение 6-12 мес после абляции

или лечения радиоiodом использовать эффективные контрацептивы. Как показали статистические данные, несоблюдение этих временных интервалов может привести к ранним выкидышам и мертворождению [89]. В отношении пациентов мужского пола следует отметить, что воздействие радиоизотопа приводит к транзиторному снижению качества спермы, а поскольку продолжительность жизни сперматозоидов составляет приблизительно 4 мес, радиологи советуют не планировать зачатие ребенка в течение этого периода после радиоiodного лечения [53]. Более того, в случаях когда предполагаются высокие аккумулятивные активности ^{131}I (свыше 15 ГБк), больным рекомендуют подумать о криоконсервации спермы [53, 89].

Второе абсолютное противопоказание — кормление грудью. Оно обусловлено не только облучением новорожденного через молоко матери, но и обеспокоенностью за здоровье женщины. Было доказано, что клетки молочных желез во время лактации активно экспрессируют NIS и захватывают радиоактивный йод [22], поэтому врачи рекомендуют прекратить кормление грудью за 6-8 недель до радиоiodтерапии [89].

Относительными противопоказаниями к проведению радиоiodтерапии являются угнетение функции костного мозга в случаях применения высоких

активностей ^{131}I , легочные фиброзы и снижение легочной функции, а также ксеростомия вследствие повреждения слюнных желез [89].

Таким образом, в результате успешного симбиоза науки и практики современная медицина получила высокоэффективный метод выявления и лечения метастазов дифференцированного рака ЩЖ. Разработаны и стандартизированы протоколы ведения и лечения больных, благодаря которым ежегодно оказывается помощь тысячам пациентов. Вместе с тем, некоторые вопросы, касающиеся индивидуального подхода к каждому больному, остаются дискуссионными: в частности, показания к абляции, индивидуальные активности радиоизотопа йода, применяемые как при абляции, так и при лечении метастазов, подходы к повышению уровня ТТГ (эндогенная стимуляция или экзогенное введение), а также способы усиления чувствительности опухолевых клеток к радиоизотопу. Прогрессивное развитие современной науки, в частности молекулярной эндокринологии, открывает новые перспективы для выявления широкого спектра индивидуальных характеристик дифференцированных карцином ЩЖ и выбора адекватных индивидуальных подходов к каждому больному.

Список использованной литературы

1. Богданова Т. И., Козырицкий В. Г., Тронько Н. Д. Патология щитовидной железы у детей (Атлас). — Киев: Чернобыль-интеринформ, 2000. — 160 с.
2. Болгов М. Ю. Віддалені результати органозберігаючих операцій при високодиференційованих карциномах щитоподібної залози // Ендокринологія. — 2009. — 14. — № 1. — С. 21-26.
3. Воскобойник Л. Г. Молекулярно-генетичні аспекти розвитку папілярних карцином щитоподібної залози (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. АМН України. — 2010. — № 4. — С. 605-629.
4. Лушиников Е. Ф., Втюрин Б. М., Цыб А. Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. — М.: Медицина, 2003. — 261 с.
5. Румянцев П. О., Ильин А. А., Румянцева У. В., Саенко В. А. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению (Библиотека врача-специалиста). — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. — 448 с.
6. Рыбаков С. И. Рак щитовидной железы: клинические лекции. — Полтава: ООО «АСМИ», 2012. — 572 с.
7. Тронько Н. Д., Богданова Т. И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы). — Киев: Чернобыльинтеринформ, 1997. — 200 с.
8. Тронько М. Д., Богданова Т. І. Рак щитоподібної залози у дітей та підлітків України після аварії на Чорнобильській АЕС (епідеміологія, клінічні, патоморфологічні та молекулярно-генетичні аспекти) // Журн. НАМН України. — 2011. — 17, № 2. — С. 139-143.
9. Ain K. B., Lee C., Williams K. D. Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas // *Thyroid*. — 2007. — 17, № 7. — P. 663-670.
10. Almeida J. P., Sanabria A. E., Lima E. N., Kowalski L. P. Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer // *Head Neck*. — 2011. — 33, № 5. — P. 686-690.
11. Alzahrani A. S., AlShaikh O., Tuli M. et al. Diagnostic value of recombinant human thyrotropin-stimulated ^{123}I whole-body scintigraphy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer // *Clin. Nucl. Med.* — 2012. — 37, № 3. — P. 229-234.
12. Ardito G., Revelli L., Giustozzi E. et al. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy // *Clin. Nucl. Med.* — 2013. — 38, № 1. — P. 25-28.
13. Avram A. M. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification // *J. Nucl. Med.* — 2012. — 53, № 5. — P. 754-764.
14. Bal C., Chandra P., Kumar A., Dwivedi S. A randomized equivalence trial to determine the optimum dose of iodine-131 for remnant ablation in differentiated thyroid cancer // *Nucl. Med. Commun.* — 2012. — 33, № 10. — P. 1039-1047.
15. Baldys-Waligórska A., Gołkowski F., Krzentowska-Korek A., Hubalewska-Dydejczyk A. Radioiodine ablation of thyroid remnants in patients with differentiated thyroid carcinoma

- (DTC) following administration of rhTSH — a comparison with L-thyroxine withdrawal // *Endokrynol. Pol.* — 2010. — **61**, № 5. — P. 474-479.
16. *Baloch Z. W., Shafiqe K., Flannagan M., Livolsi V. A.* Encapsulated classic and follicular variants of papillary thyroid carcinoma: comparative clinicopathologic study // *Endocr. Pract.* — 2010. — **16**, № 6. — P. 952-959.
 17. *Barbaro D., Boni G., Meucci G.* et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants // *Nucl. Med. Comm.* — 2006. — **27**. — P. 627-632.
 18. *Basu S., Urhan M., Rosenbaum J., Alavi A.* PET and PET/CT in the management of thyroid cancer // *Methods Mol. Biol.* — 2011. — **727**. — P. 205-224.
 19. *Becker D., Sawin C.* Radioiodine and thyroid disease: the beginning // *Sem. Nucl. Med.* — 1996. — **26**. — P. 155-164.
 20. *Beierwaltes W. H.* The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine // *Sem. Nucl. Med.* — 1978. — **8**, № 1. — P. 79-94.
 21. *Bellevicine C., Malapelle U., Docimo G.* et al. Multicentric encapsulated papillary oncocyctic neoplasm of the thyroid: Cases diagnosed by a combined cytological, histological, immunohistochemical, and molecular approach // *Diagn. Cytopathol.* — 2012. — **40**, № 5. — P. 450-454.
 22. *Berger F., Unterholzner S., Diebold J.* et al. Mammary radioiodine accumulation due to functional sodium iodide symporter expression // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* — 2006. — **3**, № 4. — P. 1258-1263.
 23. *Bhattacharyya N., Chien W.* Risk of second primary malignancy after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 2006. — **115**. — P. 607-610.
 24. *Bhojwani K. M., Hegde M. C., Alva A., Vishwas K. V.* Papillary carcinoma in a lingual thyroid: an unusual presentation // *Ear. Nose. Throat. J.* — 2012. — **91**, № 7. — P. 289-291.
 25. *Borges A., Martins M., André S.* Double thyroid ectopia (with incidental papillary thyroid microcarcinoma) // *Eur. Radiol.* — 2010. — **20**, № 11. — P. 2768-2771.
 26. *Brieley J., Tsang R., Panzarella T.* et al. Prognostic factors and effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2005. — **63**. — P. 418-427.
 27. *Chen M. K., Yasrebi M., Samii J.* et al. The utility of I-123 pretherapy scan in I-131 radioiodine therapy for thyroid cancer // *Thyroid*. — 2012. — **22**, № 3. — P. 304-309.
 28. *Chen W. L., Guan S. I., Huang W. S.* Radioiodine I-131 therapy in the management of differentiated thyroid carcinoma: a review of 202 patients // *J. Form. Med. Assoc.* — 1993. — **92**, № 7. — P. 623-631.
 29. *Cheng W., Ma C., Fu H.* et al. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — **98**, № 4. — P. 1353-1360.
 30. *Cherk V. H., Francis P., Topliss D. J.* et al. Incidence and implications of negative serum thyroglobulin but positive I-131 whole-body scans in patients with well-differentiated thyroid cancer prepared with rhTSH or thyroid hormone withdrawal // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2012. — **76**, № 5. — P. 734-740.
 31. *Collins A. M., Bodenmer D., Chen C.* et al. Delayed treatment of papillary thyroid carcinoma arising from struma ovarii in a patient with history of bilateral salpingo-oophorectomy: a case report // *Endocr. Pract.* — 2012. — **18**, № 1. — P. 1-4.
 32. *Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R.* et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. — 2006. — **16**, № 2. — P. 109-142.
 33. *Cristofaro J. D., Vasko V., Savchenko V.* et al. RET/PTC1 and RET/PTC3 in thyroid tumors from Chernobyl liquidators: comparison with sporadic tumors from Ukrainian and French patients // *Endocrin. Relat. Cancer*. — 2005. — **12**. — P. 173-183.
 34. *Diessl S., Holzberger B., Mäder U.* et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2012. — **76**, № 4. — P. 586-592.
 35. *Dohan O., De la Vieja A., Paroder V.* et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance // *Endocrin. Rev.* — 2003. — **24**, № 1. — P. 48-77.
 36. *Durante C., Haddy N., Baudin E.* et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — **91**. — P. 2892-2899.
 37. *Figg D. M., Bratt H. J., VanVliet P. D., Dean R. E.* Thyroid cancer: diagnosis and management based on a review of 142 cases // *Am. J. Surg.* — 1978. — **135**, № 5. — P. 671-674.
 38. *Gharib H., Papini E., Paschke R.* et al. AACE/AME/ETA American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // *J. Endocrinol. Invest.* — 2010. — **33**, № 5 (Suppl.). — P. 1-50.
 39. *Gharib H., Papini E., Valcavi R.* et al. AACE/AME American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // *Endocr. Pract.* — 2006. — **12**, № 1. — P. 63-102.
 40. *Gramza A., Kebebew E.* Cancer: thyroid cancer bone metastases and high morbidity rates // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2012. — **8**, № 8. — P. 454-455.
 41. *Greco A., Borrello M. G., Miranda C.* et al. Molecular pathology of differentiated thyroid cancer // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* — 2009. — **53**. — P. 440-445.
 42. *Groef B., Decallonne B. R., Geyten S.* et al. Perchlorate versus other environmental sodium/iodide symporter inhibitors: potential thyroid-related health effects // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — **155**, № 1. — P. 17-25.
 43. *Guerrissi J. O.* Follicular variant of papillary carcinoma in submandibular ectopic thyroid with no orthotopic thyroid gland // *J. Craniofac. Surg.* — 2012. — **23**, № 1. — P. 138-139.
 44. *Hackshaw A., Harmer C., Mallick U.* et al. ¹³¹I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — **92**. — P. 28-38.
 45. *Hamatani K., Eguchi H., Ito R.* et al. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose // *Cancer Res.* — 2008. — **1**, № 68. — P. 7176-7182.
 46. *Handkiewicz-Junak D., Roskosz J., Hasse-Lazar K.* et al. 13-cis-retinoic acid re-differentiation therapy and recombinant human thyrotropin-aided radioiodine treatment of non-

- functional metastatic thyroid cancer: a single-center, 53-patient phase 2 study // *Thyroid Res.* — 2009. — 2, № 1. — P. 8-19.
47. *Hatch V., Brenner A., Bogdanova T.* et al. A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed in utero to iodine-131 from Chernobyl fallout // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94, № 3. — P. 899-906.
 48. *Hay I., Grant C., VanHeerden J.* et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period // *Surgery.* — 2008. — 144. — P. 980-988.
 49. *Ho L., Grewal R. K., Leboeuf R.* et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — 368, № 7. — P. 623-632.
 50. *Jeong J. S., Kim H. K., Lee C. R.* et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome // *J. Korean Med. Sci.* — 2012. — 27, № 8. — P. 883-889.
 51. *Kebebew E., Lindsay S., Clark O. H.* et al. Results of rosiglitazone therapy in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative advanced differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* — 2009. — 19, № 9. — P. 953-956.
 52. *Klubo-Gwiedzinska J., Burman K. D., Van Nostrand D.* et al. Potential use of recombinant human thyrotropin in the treatment of distant metastases in patients with differentiated thyroid cancer // *Endocr. Pract.* — 2013. — 19, № 1. — P. 139-148.
 53. *Krassas G. E., Pontikides N.* Gonadal effect of radiation from ¹³¹I in male patients with thyroid carcinoma // *Arch. Andrology.* — 2005. — 51. — P. 171-175.
 54. *Kuo S. F., Chao T. C., Chang H. Y.* et al. Prognostic evaluation of patients with multicentric papillary thyroid microcarcinoma // *J. Form. Med. Assoc.* — 2011. — 110, № 8. — P. 511-517.
 55. *Kusacic K. S., Samardzic T., Tesic V.* et al. Thyroid remnant ablation in patients with papillary cancer: a comparison of low, moderate, and high activities of radioiodine // *Nucl. Med. Comm.* — 2009. — 30, № 4. — P. 263-269.
 56. *Kusakabe K., Yokoyama K., Ito K.* et al. Thyroid remnant ablation using 1,110 MBq of I-131 after total thyroidectomy: regulatory considerations on release of patients after unsealed radioiodine therapy // *Ann. Nucl. Med.* — 2012. — 26, № 4. — P. 370-378.
 57. *Latrofa F., Ricci D., Montanelli L.* et al. Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97, № 7. — P. 2380-2387.
 58. *Lazarus J. H.* Lithium and thyroid // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 23, № 6. — P. 723-733.
 59. *Lin J. D., Chao T. C., Hsueh C., Kuo S. F.* High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — 16, № 9. — P. 2609-2616.
 60. *LiVolsi V. A., Abrosimov A. A., Bogdanova T. I.* et al. The Chernobyl thyroid cancer experience: pathology // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* — 2011. — 23, № 4. — P. 261-267.
 61. *Londero S. C., Krogdahl A., Bastholt L.* et al. Papillary thyroid microcarcinoma in Denmark 1996-2008: A national study of epidemiology and clinical significance // *Thyroid.* — 2013. — 21, № 1. — P. 117-124.
 62. *Lundgren C., Hall P., Dickman P.* et al. Influence of surgical and postoperative treatment on survival in differentiated thyroid cancer // *Br. J. Surg.* — 2007. — 94 — P. 571-577.
 63. *Luster M., Hendkiewicz-Junak D., Grossi A.* et al. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* — 2009. — 94, № 10. — P. 3948-3953.
 64. *Luster M., Lippi F., Jarzab B.* et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review // *Endocrine-Related Cancer.* — 2005. — 12. — P. 49-64.
 65. *Machens A., Dralle H.* Correlation between the number of lymph node metastases and lung metastasis in papillary thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97, № 12. — P. 4375-4382.
 66. *Maffioli L., Florimonte L., Fugazzola L.* et al. The widened use of exogenous stimulation with recombinant human TSH to treat metastatic thyroid carcinoma in Italy // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2012. — 56, № 5. — P. 476-484.
 67. *Malehmir M., Haghpanah V., Larijani B.* et al. Multifaceted suppression of aggressive behavior of thyroid carcinoma by all-trans retinoic acid induced re-differentiation // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2012. — 348, № 1. — P. 260-269.
 68. *Mallick U., Harmer C., Yap B.* et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — 366, № 18. — P. 1674-1685.
 69. *McConahey W. M., Hay I. D., Woolner L. B.* et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome // *Mayo Clin. Proc.* — 1986. — 61, № 12. — P. 978-996.
 70. *McNally R. J., Blakey K., James P. W.* et al. Increasing incidence of thyroid cancer in Great Britain, 1976-2005: age-period-cohort analysis // *Eur. J. Epidemiol.* — 2012. — 27, № 8. — P. 615-622.
 71. *McWilliams R. R., Giannini C., Hay I. D.* et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 histopathologically confirmed cases over 25 years // *Cancer.* — 2003. — 98. — P. 356-362.
 72. *Mrozek E., Kloos R. T., Ringel M. D.* et al. Phase II study of celecoxib in metastatic differentiated thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91, № 6. — P. 2201-2204.
 73. *Nadig M. R., Pant G. S., Bal C.* Usefulness of ^{99m}Tc-pertechnetate single-photon emission computed tomography in remnant mass estimation of postsurgical patients of differentiated thyroid cancer during internal dosimetry // *Nucl. Med. Commun.* — 2008. — 29, № 9. — P. 809-814.
 74. *Nikiforov Y. E.* Is ionizing radiation responsible for the increasing incidence of thyroid cancer // *Cancer.* — 2010. — 116, № 7. — P. 1646-1655.
 75. *Nikiforov Y. E., Rowland J. V., Bove K. E.* et al. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children // *Cancer Res.* — 1997. — 57. — P. 1680-1684.
 76. *Noussios G., Anagnostis P., Goulis D. G.* et al. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — 165, № 3. — P. 375-382.
 77. *Okere P. C., Olusina D. B., Shamim S. A.* et al. Pattern of second primary malignancies in thyroid cancer patients // *Niger. J. Clin. Pract.* — 2013. — 16, № 1. — P. 96-99.
 78. *Pacini F.* Thyroid microcarcinoma // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 26, № 3. — P. 381-389.

79. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — **154**, № 6. — P. 787-803.
80. Pelizzo M. R., Boschin I. M., Toniato A. et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a monoinstitutional 12-year experience // *Nucl. Med. Commun.* — 2004. — **25**. — P. 547-552.
81. Piana S., Frasoldati A., Di Felice E. et al. Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2010. — **34**, № 6. — P. 868-872.
82. Piana S., Ragazzi M., Tallini G. et al. Papillary thyroid microcarcinoma with fatal outcome: evidence of tumor progression in lymph node metastases: Report of 3 cases, with morphological and molecular analysis // *Hum. Pathol.* — 2013. — **44**, № 4. — P. 556-565.
83. Pilli T., Brianzoni E., Capocchetti F. et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — **92**. — P. 3542-3546.
84. Pisanu A., Deplano D., Reccia I. et al. Encapsulated papillary thyroid carcinoma: is it a distinctive clinical entity with low grade malignancy? // *J. Endocrinol. Invest.* — 2013. — **36**, № 2. — P. 78-83.
85. Polachek A., Hirsch D., Tzvetov G. et al. Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer // *J. Endocrinol. Invest.* — 2011. — **34**, № 11. — P. 855-860.
86. Prpic M., Dabelic N., Stanicic J. et al. Adjuvant thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma confined to the thyroid: a comparison of ablation success with different activities of radioiodine (I-131) // *Ann. Nucl. Med.* — 2012. — **26**, № 9. — P. 744-751.
87. Qiu Z. L., Xue Y. L., Song H. J., Luo Q. Y. Comparison of the diagnostic and prognostic values of 99mTc-MDP-planar bone scintigraphy, 131I-SPECT/CT and 18F-FDG-PET/CT for the detection of bone metastases from differentiated thyroid cancer // *Nucl. Med. Comm.* — 2012. — **33**, № 12. — P. 1232-1242.
88. Rahbar K., Hutzenlaub V., Fischer R. J. et al. Risk-profile and outcome of small papillary and follicular thyroid carcinomas (<or=1 cm) // *Nukl. Med.* — 2008. — **47**, № 5. — P. 188-193.
89. Reiners Ch. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures // *Best. Pract. Res.* — 2008. — **22**, № 6. — P. 989-1007.
90. Rivera M., Tuttle R. M., Patel S. et al. Encapsulated papillary thyroid carcinoma: a clinico-pathologic study of 106 cases with emphasis on its morphologic subtypes (histologic growth pattern) // *Thyroid.* — 2009. — **19**, № 2. — P. 119-127.
91. Ronga G., Filesi M., Montesano T. et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience // *Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* — 2004. — **48**. — P. 12-19.
92. Rubino C., de Vathaire F., Dottorini M. E. et al. Second primary malignancy in thyroid cancer patients // *Br. J. Cancer.* — 2003. — **89**. — P. 1638-1644.
93. Ryu H. S., Chung Y. J., Chong S., Lee J. I. Ectopic intrapulmonary thyroid tissue mimicking metastatic tissue // *Thyroid.* — 2012. — **22**, № 7. — P. 755-759.
94. Sabra M. M., Tuttle R. M. Recombinant human thyroid-stimulating hormone to stimulate 131-I uptake for remnant ablation and adjuvant therapy // *Endocr. Pract.* — 2013. — **19**, № 1. — P. 149-156.
95. Safavi A., Vijayasekaran A., Guerrero A. New insight into the treatment of advanced differentiated thyroid cancer // *J. Thyroid Res.* — 2012. — doi: 10.1155/2012/437569.
96. Sawka A. M., Thepamongkhol K., Brouwers M. et al. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — **89**. — P. 3668-3676.
97. Schonfeld S. J., Lee C., Berrington-De Gonzales A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer // *Clin. Oncol.* — 2011. — **23**. — P. 244-250.
98. Schroeder T., Kuendgen A., Kayser S. et al. Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine // *Haematologica.* — 2012. — **97**, № 2. — P. 206-212.
99. Seidlin S., Marinelli L., Oshry E. Radioactive iodine therapy effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid // *J. Am. Med. Assoc.* — 1946. — **132**, № 14. — P. 838-847.
100. Sherman S. I., Wirth L. J., Droz J. P. et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer // *New Engl. J. Med.* — 2008. — **359**. — P. 31-42.
101. Silberstein E. B. Radioiodine: the classic theranostic agent // *Semin. Nucl. Med.* — 2012. — **42**, № 3. — P. 164-170.
102. Song H. J., Xue Y. L., Xu Y. H. et al. Rare metastases of differentiated thyroid carcinoma: pictorial review // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2011. — **18**, № 5. — P. R165-R174.
103. Spencer C. A. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — **96**, № 12. — P. 3615-3627.
104. Spieker T., Waltenberger J. Ectopic thyroid mass in the heart // *Lancet.* — 2012. — **379**. — P. 9827-9829.
105. Tala H., Robbins R., Fagin J. A. et al. Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — **96**, № 7. — P. 2105-2111.
106. Van Nostrand D., Khorjekar G. R., O'Neil J. et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone versus thyroid hormone withdrawal in the identification of metastasis in differentiated thyroid cancer with 131I planar whole-body imaging and 124I PET // *J. Nucl. Med.* — 2012. — **53**, № 3. — P. 359-362.
107. Van Nostrand D., Moreau S., Bandaru V. V. et al. (124)I positron emission tomography versus (131)I planar imaging in the identification of residual thyroid tissue and/or metastasis in patients who have well-differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* — 2010. — **20**, № 8. — P. 879-883.
108. Vianello F., Mazzarotto R., Taccaliti A. et al. Follicular thyroid carcinoma with metastases to the pituitary causing pituitary insufficiency // *Thyroid.* — 2011. — **21**, № 8. — P. 921-925.
109. Weber K., Berger F., Mustafa M. et al. SPECT/CT for staging and treatment monitoring in oncology. Applications in differentiated thyroid cancer and liver tumors // *Radiologe.* — 2012. — **52**, № 7. — P. 646-652.

110. *Woyach J. A., Kloos R. T., Ringel M. D. et al.* Lack of therapeutic effect of the histone deacetylase inhibitor vorinostat in patients with metastatic radioiodine-refractory thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — **94**. — P. 164-170.
111. *Yu X. M., Lloyd R., Chen H.* Current treatment of papillary thyroid microcarcinoma // *Adv. Surg.* — 2012. — **46**. — P. 191-203.
112. *Zafon C., Obiols G., Mesa J.* Second primary cancer in patients with papillary thyroid carcinoma // *Anticancer Res.* — 2013. — **33**, № 1. — P. 337-340.

Получено 12.04.2013

**ВИКОРИСТАННЯ РАДИОЙОДТЕРАПІЇ ПРИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОМУ РАКУ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: МІЖНАРОДНІ СТАНДАРТИ ТА ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ
(огляд літератури)**

С. В. Гулеватий, Л. Г. Воскобойник, М. Д. Тронько

Державна установа “Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України”, 04114 Київ

Радіоактивний йод використовують у клініці більш ніж 70 років і зараз радіойодтерапія є основним та високоєфективним способом виявлення та лікування метастазів диференційованого раку щитовидної залози (ЩЗ). Між тим низка питань, що стосуються індивідуального підходу до кожного пацієнта, залишаються дискусійними. Умовно радіойодтерапію розділяють на абляційну, діагностичну і лікувальну, і до кожної з цих процедур у клініцистів є низка запитань. Абляція — це процедура руйнування радіоактивним йодом залишкової та ектопічної тиреоїдної тканини з метою видалення джерела природної продукції тиреоїдних гормонів, що дозволяє надалі здійснювати моніторинг хворих по рівню тіроглобуліна в крові. Крім того, проведення абляції знижує ризик розвитку рецидивів і дозволяє виявляти та руйнувати не візуалізовані раніше метастази. До недавнього часу абляцію виконували абсолютно всім пацієнтам, що були радикально прооперовані з приводу диференційованого раку ЩЗ. Проте зараз клініцисти вважають, що у багатьох випадках від цієї процедури можна відмовитися, зокрема, при мікрокарциномах або інкапсульованих папілярних карциномах. Крім того, деякі випадки диференційованого раку ЩЗ мають відносні показники до радіоїдної абляції, а рішення проводити її чи ні, приймається індивідуально, при цьому чіткі рекомендації з приводу призначення абляції відсутні. Широко обговорюються також інші аспекти, зокрема, чи проводити, і саме яким чином, попередню діагностику, які активності ізотопу використовувати, а так само яким чином підвищувати рівень ТТГ — ендогенною стимуляцією або екзогенним введенням (рекомбінантний ТТГ). Аналогічні питання виникають і при лікуванні виявлених метастазів. Особливу проблему представляють радіоїодрезистентні метастази, які неможливо виявляти і лікувати радіонуклідними методами. Оскільки у багатьох випадках оперативне видалення радіоїодрезистентних метастазів неможливе, а їх чутливість до цитостатиків широкого спектру дії є дуже низькою, актуальним питанням сучасної медицини стала таргетна терапія. Проте даний напрям поки що залишається лише на стадії розвитку.

**APPLICATION OF RADIO-IODINE THERAPY IN DIFFERENTIATED
THYROID CANCER: INTERNATIONAL STANDARDS AND DEBATABLE
QUESTIONS
(review of literature)**

S. V. Gulevatiy, L. G. Voskoboynyk, N. D. Tronko

State Institution “V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
NAMS Ukraine”, 04114 Kyiv

The radioactive iodine had been used in clinical practice for more than 70 years and currently radio-iodine therapy is the basic high efficient method for detection and treatment of metastases of differentiated thyroid carcinomas. However, some issues pertinent to individual approach to each patient remain to be debatable. Conditionally radio-iodine therapy is divided into ablation, diagnostic and treatment and clinical physicians have a number of questions to each of these procedures. Ablation is a procedure of

destruction by radioactive iodine of residual and ectopic thyroid tissue for removing a source of natural production of thyroid hormones that allows monitoring patients by blood thyroglobulin level. Besides, ablation reduces the risk of recurrence and allows revealing and destroying the metastases that were not visualized previously. Until recently an ablation was carried out to all patients with radical surgery for differentiated thyroid cancer. However, now clinicians believe that in many cases it is possible to avoid this procedure, particularly, in microcarcinomas or encapsulated papillary carcinomas. Besides, many cases of differentiated thyroid cancer have relative indications for ablation, and the decision to carry out it or not, is taken individually, but clear recommendations for conducting ablation are not available. Widely discussed are other aspects also, particularly, whether to carry out and how to use the preliminary diagnostics, which activities of an isotope are suitable for use, and how to raise the TSH level — through endogenous stimulation or exogenous administration (recombinant TSH). Similar questions arise while treating patients with revealed metastases. Radio iodine-resistant metastases, which cannot be identified and treated by radio nuclide methods, are of special concern. Since in many cases the removal of such metastases is impossible, and their sensitivity to wide range cytostatics is very low, a target therapy becomes an actual direction of modern medicine. Still this direction is at the stage of development.