

ГУЛЬЧИЙ Н.В., ДИНЕЦ А.В.

Киевский городской клинический эндокринологический центр

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью эндокринной системы [1]. Стандартизованный показатель заболеваемости РЩЖ в различных странах мира варьирует от 0,8 до 9,4 случая на 100 тыс. населения в год среди женщин и от 0,6 до 2,6 случая — среди мужчин [6]. В Украине распространенность РЩЖ в 2010 году составляла 69,9 на 100 тыс. населения, и в сравнении с 2005 г. число больных с РЩЖ увеличилось на 43,37 % [2].

Неуклонный рост заболеваемости РЩЖ обусловлен в первую очередь ранним выявлением заболевания. Это подтверждают данные эпидемиологических исследований, свидетельствующие о смещении за последние десятилетия клинического спектра опухолей в сторону группы низкого клинического риска [11]. L. Davies и соавт. указывают, что в США заболеваемость РЩЖ с 1975 по 2004 год увеличилась с 3,6 до 8,7 на 100 тыс. населения в год, т.е. в 2,4 раза. При этом практически весь прирост обусловлен увеличением заболеваемости папиллярным раком ЩЖ (с 2,7 до 7,7 на 100 тыс. населения в год), в основном за счет обнаружения образований размером менее 2 см. Не было выявлено никаких существенных изменений в заболеваемости РЩЖ других гистологических типов: медулярным и анапластическим. Показатель смертности от РЩЖ был стабильным в период за 1973–2002 гг. (около 0,5 на 100 тыс.) [7].

Злокачественные новообразования ЩЖ весьма полиморфны по гистологическим типам, клиническому течению и прогнозу. В международной гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения, опубликованной Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer — IARC) в 2004 г., злокачественная опухоль ЩЖ может быть представлена более чем 10 различными гистологическими типами. Большинство случаев РЩЖ (90–95 %) представлено опухолями из фолликулярного эпителия с низким потенциалом опухолевой агрессии и благоприятным прогнозом — высокодифференцированными формами РЩЖ (ВДРЩЖ) [1, 18]. В структуре гистологических типов ВДРЩЖ наиболее распространенным является папиллярный тип (около 85 % случаев), второе место занимает фолликулярный (около

10 %), оставшаяся доля приходится на гюртлеклеточный (оксифильный) вариант [9, 18]. Цитологические и гистологические особенности типов ВДРЩЖ отражаются в поведении опухоли, тем не менее в преобладающем большинстве случаев их сходства перевешивают различия и все они рассматриваются вместе.

Хирургическое вмешательство является первым и поэтому основным методом лечения РЩЖ, это признано всеми специалистами. Знания и опыт, приобретенные за последние десятилетия в области лечения РЩЖ, определили эволюцию подходов к хирургическому лечению. Претерпели существенные изменения взгляды на технику и объем операции, которые до сих пор представляют предмет острых дискуссий. В 2006 г. Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) и Американская ассоциация эндокринных хирургов, а также Европейская тиреоидная ассоциация (ЕТА) пришли к соглашению в том, что в качестве начального лечения ВДРЩЖ должна быть выполнена тотальная или предельно-тотальная тиреоидэктомия. Такой объем оперативного вмешательства считается методом выбора, особенно в том случае, если диагноз установлен до операции, размер узла > 1 см, если существует указание (подозрение) на метастатическое поражение, мультифокальный рост и семейный анамнез в отношении РЩЖ. Хирургическое лечение в последующем может быть дополнено радиойодтерапией (РЙТ). Послеоперационная терапия радиоактивным йодом преследует три главные цели [3, 11]: радиойодабляция (разрушение микроскопических фокусов рака и резидуальной ткани ЩЖ, предотвращающее тем самым рецидивы заболевания); обнаружение по результатам сцинтиграфии всего тела через 2–5 дней после введения лечебной активности ¹³¹I не диагностированных ранее очагов РЩЖ; повышает информативность определения сывороточного тиреоглобулина (ТГ) как специфического опухолевого маркера в дальнейшем динамическом наблюдении больных.

Лечение ВДРЩЖ радиоактивным йодом основано на сохранении способности опухолевых клеток к избирательной концентрации и длительном его удержании. Указанное свойство присуще только новообразованиям,

происходящим из фолликулярного эпителия, содержащим в своей структуре коллоидообразующие фолликулы. Однако в отличие от нормальных тиреоцитов потенциал опухолевых клеток ВДРЩЖ к накоплению йода ниже вследствие их структурного и функционального атипизма. Наиболее интенсивное накопление радиоактивного йода отмечается при классических вариантах строения папиллярного и фолликулярного РЩЖ [9]. Значительно хуже йод захватывают другие варианты папиллярной карциномы (столбчато-клеточный, солидный, высококлеточный, криброзный, диффузный склерозирующий), а также гюртлеклеточные и светлоклеточные варианты карцином. Также следует отметить, что дифференцированная карцинома может подвергнуться трансформации с полной утратой дифференцировки и, соответственно, способности к накоплению йода.

Масштабные ретроспективные клинико-эпидемиологические исследования, выполненные за последние годы, убедительно доказывают, что адьювантная РИТ позволяет значительно снизить риск развития рецидива заболевания и повысить общую выживаемость больных ВДРЩЖ [17]. Однако ряд других крупных ретроспективных исследований показывает, что у большинства пациентов группы низкого риска РИТ не улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [20–23].

Послеоперационное определение стадии РЩЖ, как и для других типов рака, используется для прогнозирования в случае конкретного пациента; для принятия аргументированного решения о необходимости послеоперационной адьювантной терапии, включая РИТ и супрессивную терапию; для планирования частоты и объема последующего наблюдения; для правильной координации работы специалистов различных областей благодаря сопоставимости клинических данных [24].

Для классификации РЩЖ по стадиям за последние десятилетия было предложено более 15 систем, наибольшее практическое применение получили: pTNM, CAEORTC (Европейская группа по изучению РЩЖ), AMES (Клиника Lahey, США), AGES (Клиника Mayo, США), MACIS (Клиника Mayo, США), NTCTCS (Национальная объединенная группа по лечению РЩЖ, США) [12–14, 25]. Все без исключения системы формируют прогноз в отношении отдаленных результатов, учитывая ключевые факторы: возраст больного на момент диагностики заболевания, размер первичной опухоли, наличие экстраклеточной инвазии и отдаленных метастазов; другие факторы варьируют в различных системах, включают степень гистологической дифференцировки опухоли, радикальность хирургического вмешательства, пол пациента и др. Ни одна из систем не продемонстрировала своего явного превосходства над другими [25]. Каждая из систем в большинстве случаев (70–85 %) позволяет идентифицировать пациентов группы низкого риска смерти, которым показан режим диспансерного наблюдения, ме-

нее агрессивный, чем стратегия наблюдения пациентов группы высокого риска.

Общепризнанной во всем мире является классификация по системе pTNM Международного противоракового союза (франц. Union Internationale Contre le Cancer — UICC). В США действует классификация pTNM Американской объединенной комиссии по раку (American Joint Commission on Cancer — AJCC), последняя, 6-я редакция (2002) которой аналогична классификации pTNM UICC [26–28]. В 2006 г. были опубликованы Европейский (F. Pacini и соавт.) и Американский (D.S. Cooreg и соавт.) консенсусы по ведению больных ВДРЩЖ, рекомендуемые к использованию классификацию pTNM (UICC/AJCC, 2002).

Необходимо отметить, что все системы стратификации риска (в том числе и классификация pTNM UICC/AJCC) основываются только на показателях общей выживаемости; прогнозируя высокий или низкий риск летальности от рака, они не могут предсказать риск рецидива.

Для оценки риска рецидива была разработана система стратификации рисков. Эта трехуровневая система основана на распределении больных по группам с учетом возраста, стадии, характера роста, гистологического варианта и размера опухоли, наличия отдаленных метастазов [6, 29–32].

Стратификация рисков для пациентов с ВДРЩЖ (*Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2010*)

Группа очень низкого (минимального) риска — солидная опухоль T1 (< 1 см) N0M0 без прорастания капсулы ЩЖ.

Группа низкого риска — опухоль T1 (> 1 и < 2 см) N0M0, или T2 (< 4 см) N0M0, или первично-множественная опухоль T1mN0M0.

Группа высокого риска — любая опухоль T3N0M0 или T4N0M0 либо наличие региональных или отдаленных метастазов при любой опухоли (T любая N1 или M1).

На основании данных A.R. Shaha, выживаемость пациентов в группе минимального риска составляет 99 %, в группе низкого риска — 87 %, в группе высокого риска — 57 % [15].

В Европейском консенсусе по диагностике и лечению ВДРЩЖ и Российских национальных клинических рекомендациях на основании стратификации больных по группам клинического риска рецидива/прогрессирования заболевания определен дифференцированный подход к проведению РИТ [4, 6]:

1. Группа очень низкого (минимального) риска: послеоперационная РИТ не показана. Снижения частоты рецидивов и риска летального исхода не выявлено.

2. Группа низкого риска: показания определяются индивидуально. Однозначного мнения, должна ли терапия ¹³¹I применяться у всех пациентов или только у

тех, у которых есть сомнения в полном хирургическом удалении ЩЖ, нет. Однозначного мнения нет и относительно оптимальных лечебных доз ^{131}I , метода стимуляции его захвата (эндогенном или с помощью рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона (ТТГ)).

3. Группа высокого риска: послеоперационная РЙТ показана всем больным, так как достоверно уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость.

Последние данные свидетельствуют о том, что для мультифокальной папиллярной микрокарциномы, когда все очаги < 1 см, РЙТ не является профилактикой рецидива. Таким образом, в то время как РЙТ не может быть рекомендована всем больным ВДРЩЖ, для некоторых пациентов совокупность неблагоприятных факторов, включающая некоторые гистологические варианты строения опухоли, ее размер и расположение, состояние лимфатических узлов, возраст пациента, в определенной степени увеличивает риск рецидива или метастазирования и оправдывает проведение абляции ^{131}I .

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

Известно, что ТТГ действует как ростовой фактор на эпителиальные клетки ЩЖ. Клетки ВДРЩЖ, сохраняя способность экспрессировать рецептор ТТГ на поверхности своих клеточных мембран, также реагируют на стимулирующее влияние ТТГ [1]. Международные клинические рекомендации общим принципом начальной супрессивной терапии устанавливают достижение целевого значения ТТГ $< 0,1$ мЕД/л при сохранении уровней св. T_3 и св. T_4 в пределах референтного диапазона нормы, манифестный тиреотоксикоз недопустим [16]. Препаратом выбора является L-тироксин, супрессивная доза которого определяется из расчета 2,3–2,5 мкг/кг. Рекомендуется использовать высокочувствительные методы анализа ТТГ, которые позволяют выявлять его присутствие в сыворотке в концентрациях порядка 0,01 мЕД/л [3].

Наиболее надежные доказательства того, что первоначальная супрессивная терапия с достижением уровня ТТГ ниже 0,1 мЕД/л может значительно улучшить результаты лечения и снизить риск рецидива, получены для больных групп высокого и промежуточного риска [8]. Доказательств наличия клинической выгоды от первоначальной супрессивной терапии для группы минимального риска недостаточно. По данным ряда исследований, приемлемым для ТТГ может считаться диапазон 0,1–0,4 мЕД/л [16].

По мнению большинства специалистов, длительное подавление секреции ТТГ ниже 0,1 мЕД/л нецелесообразно и сопряжено с неблагоприятным влиянием на здоровье пациента [10]. Негативные эффекты подавле-

ния уровня ТТГ включают в себя известные последствия субклинического тиреотоксикоза — повышение риска обострения ишемической болезни сердца у пациентов старшего возраста (особенно возникновения фибрилляций предсердий) и остеопороза у женщин в постменопаузе [19]. Допускается назначение или снижение дозы L-тироксина с поддержанием низконормального уровня ТТГ 0,5–1 мЕД/л в определенных клинических ситуациях:

1) группа очень низкого риска при подтвержденной стойкой ремиссии заболевания (спустя 1 год от начального лечения);

2) группа высокого риска и низкого (промежуточного) риска при подтвержденной стойкой ремиссии заболевания после 5 лет супрессивной терапии (3–5 лет согласно рекомендациям ЕТА, по рекомендации АТА — 5–10 лет);

3) пожилые пациенты и пациенты с сопутствующей тяжелой кардиологической патологией (даже при наличии признаков персистенции заболевания).

Роль определения тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ)

ТГ представляет собой гликопротеин, накапливающийся в коллоиде фолликулов ЩЖ. Высвобождение ТГ находится под контролем ТТГ и может быть подавлено экзогенным введением тиреоидных гормонов. В опубликованной в 2002 г. работе L.M. Demers и С.А. Spencer установлена строгая корреляция между уровнем сывороточного ТГ и объемом ЩЖ: в среднем 1 г нормальной ткани дает около 1 нг/мл ТГ при эутиреоидном состоянии и около 0,5 нг/мл при подавленном уровне ТТГ [33]. Поскольку единственными продуцентами ТГ в организме являются фолликулярные клетки ЩЖ (как нормальные, так и клетки ВДРЩЖ), ТГ успешно используется в качестве специфического маркера тиреоидной ткани. Более 95 % папиллярных и фолликулярных карцином ЩЖ сохраняют способность синтезировать и секретировать молекулы ТГ, что отличает их от медулярного и апластического рака [34]. Метастатический рак ЩЖ обычно продуцирует ТГ даже при полной супрессии ТТГ.

Диагностическая ценность ТГ у больных ВДРЩЖ после нерадикально проведенного хирургического лечения (гемитиреоидэктомия или субтотальная тиреоидэктомия) низка, выше она после тотальной тиреоидэктомии, однако максимальная диагностическая точность ТГ достигается лишь после проведения комбинированного лечения (тотальная тиреоидэктомия + РЙТ).

Уровень ТГ и АТ-ТГ в сыворотке крови, а также динамика этих показателей за период наблюдения дают важную информацию, на основании которой проводится анализ эффективности лечения и планируется тактика динамического наблюдения.

Качество определения уровня ТГ и АТ-ТГ является краеугольным камнем в алгоритме динамического наблюдения пациентов с ВДРЩЖ. С конца 80-х годов XX века в большинстве лабораторий определение ТГ стали проводить иммунометрическим методом, который к настоящему времени вытеснил методы радиоиммунного анализа (РИА). Иммунометрический анализ (ИМА) занял доминирующее положение благодаря своей практичности, возможности полной автоматизации, существенно большей стабильности и сроку годности вследствие того, что не используются радиоактивные изотопы; кроме того, иммунометрические методы позволяют достичь максимальной чувствительности. Вместе с тем современные иммунометрические методы не лишены ряда существенных технических ограничений: вариабельности результатов определения уровня ТГ (с клинической точки зрения вариации уровня ТГ могут привести к неверной интерпретации результатов исследования и, как следствие, истинного состояния заболевания), чувствительности метода (повышение чувствительности методики неизбежно приводит к потерям специфичности и, соответственно, снижению точности определения), искажения истинного уровня ТГ за счет интерференции с антителами. Антитела к ТГ у больных ВДРЩЖ встречаются чаще, чем в целом у населения (20–30 против 10–14 %), а по данным ряда авторов, распространенность аутоантител к ткани ЩЖ составляет около 40 % [35]. Эта особенность отчасти объясняется обязательным включением исследования на наличие АТ-ТГ у пациентов с ВДРЩЖ, а также в 2 раза большим представительством женщин в группе ВДРЩЖ против контроля среди населения. АТ-ТГ могут сохраняться в течение 1–3 лет после тиреоидэктомии, а их уровень может дать дополнительную информацию относительно содержания аутоантигена. Направление, в котором происходит изменение уровня АТ-ТГ после первичного лечения, косвенно свидетельствует о динамике уровня ТГ. Так, у больного ВДРЩЖ признаком полной абляции после тиреоидэктомии и РЙТ может служить постепенное снижение уровня АТ-ТГ, которые через 2–3 года перестают определяться. И наоборот, повышение уровня АТ-ТГ или их появление часто оказывается первым индикатором рецидива заболевания [20]. Ни один из существующих в настоящее время лабораторных методов (ни РИА, ни ИМА) не может в полной мере быть независим от влияния циркулирующих АТ-ТГ. Все указанные проблемы, связанные с определением ТГ, могут значительно влиять на клиническую ценность измерения ТГ у пациентов с ВДРЩЖ.

Послеоперационное наблюдение

Согласно статистике, у пациентов с ВДРЩЖ 10-летняя выживаемость составляет 85–95 % [9]. Большое голландское исследование [36] показало, что продолжительность безрецидивной жизни пациентов после

тотальной тиреоидэктомии и РЙТ была сходна с общей продолжительностью жизни населения страны. Авторы рассуждают так: если бы длительная терапия L-тироксином неблагоприятно отражалась на здоровье пациентов, то ожидаемое увеличение смертности и относительного уровня смертельных случаев от сердечно-сосудистых заболеваний было бы зафиксировано. Таким образом, констатируют исследователи, пожизненное лечение представляется безопасным и не сокращает продолжительность жизни. Негативная картина наблюдалась у пациентов с признаками персистирующего заболевания — средняя продолжительность жизни снизилась до 60 % по сравнению с таковой в общей популяции, данные различались в зависимости от гистологических особенностей опухоли и возраста.

Так как первоначальное определение группы риска выполняется на основании клинико-патологических данных в ближайшее время после оперативного лечения, то при дальнейшем наблюдении в зависимости от течения заболевания и ответа на лечение риск рецидива и смерти может меняться [37]. Через 3 мес. после первичного лечения ВДРЩЖ выполняется исследование уровня ТТГ и св.Т₄, необходимое для оценки адекватности проводимой супрессивной терапии [6].

В течение нескольких месяцев после тиреоидэктомии и РЙТ ТГ может определяться в сыворотке крови, поэтому нецелесообразно назначать исследование ТГ ранее чем через 3 мес. от начала лечения. Согласно современным клиническим рекомендациям, через 6–12 мес. после тотальной тиреоидэктомии и успешной радиоабляции уровень ТГ в сыворотке крови на фоне супрессивной терапии не должен определяться. Важно уточнить, что под отсутствием ТГ или практически неопределяемым его уровнем понимается уровень ТГ ниже порога функциональной чувствительности метода определения (< 1 нг/мл) [6]. При определении содержания ТГ необходимо оценивать уровни ТТГ и АТ-ТГ.

Неопределяемый уровень ТГ, исследуемый на фоне супрессивной терапии (базальный ТГ), часто вводит в заблуждение относительно наличия рецидива/персистенции заболевания. Результаты восьми исследований показали, что у 21 % из 784 пациентов с уровнем базального ТГ ниже 1 нг/мл в ответ на ТТГ-стимуляцию было получено повышение ТГ выше 2 нг/мл [38]. Дальнейшее обследование позволило выявить у 36 % этих пациентов метастазы ВДРЩЖ (в 36 % это были отдаленные метастазы). По данным E.L. Mazzaferri и R.T. Kloos, уровень базального ТГ < 0,5 нг/мл обладает всего 36% чувствительностью в отношении рецидива опухоли и частота ложноотрицательных результатов достигает 64 % [39]. Десять исследований, включавших около 1600 пациентов, показали, что исследование уровня стимулированного ТГ (с допустимой верхней границей, равной 2 нг/мл) является достаточно чувствительным, чтобы

использовать его в качестве главного диагностического теста, определяющего стратегию всей последующей деятельности [38].

Итак, действующие в настоящее время принципы динамического наблюдения предполагают, что вывод о результатах проведенного лечения можно делать на основании определения уровня ТГ на фоне ТТГ-стимуляции. Поэтому первым этапом в алгоритме обследования пациентов группы низкого и высокого риска является выполнение стимуляционного теста через 6–12 мес. после первоначального лечения [6].

Наибольшей доказательной базой обладают рекомендации по долгосрочному наблюдению за пациентами, которым было проведено комбинированное лечение (тотальная тиреоидэктомия и РЙТ). О достижении стойкой ремиссии заболевания (клинического излечения) говорят при неопределяемом уровне ТТГ-стимулированного ТГ (< 1 нг/мл) в отсутствие АТ-ТГ, и дальнейшее динамическое наблюдение включает определение ТГ и АТ-ТГ на фоне супрессивной терапии 1 раз в 6–12 мес., ежегодный УЗИ-контроль и рентгенографию органов грудной клетки. Если после тотальной тиреоидэктомии и РЙТ уровень ТТГ-стимулированного ТГ > 2 нг/мл, то необходимо комплексное обследование с целью обнаружения ткани, продуцирующей ТГ (УЗИ шеи, рентгенография или мультиспиральная компьютерная томография легких и средостения и другие исследования по показаниям), с последующим принятием решения о выполнении оперативного лечения и/или РЙТ. Сомнительным в отношении рецидива/персистенции заболевания является получение ТТГ-стимулированного ТГ в пределах > 1 и < 2 нг/мл, что требует повторного проведения стимуляционного теста через 6–12 мес.

Несмотря на многочисленные доказательства того, что РЙТ улучшает прогноз и позволяет осуществлять раннюю высокочувствительную диагностику рецидива/персистенции заболевания, есть группа пациентов низкого риска, которым по индивидуальным показаниям после тотальной тиреоидэктомии не проводилась РЙТ. Динамическое наблюдение за этими пациентами является сложным и не решенным в настоящее время вопросом. Большинство авторов рекомендаций АТА и ЕТА [6, 40] склоняются к следующему: 1) стимуляционный тест с определением ТГ и АТ-ТГ проводится через 6–12 мес. после операции; 2) уровень стимулированного ТГ главным образом отражает объем остаточной тиреоидной ткани; 3) высокую чувствительность в выявлении рецидива заболевания имеет уровень стимулированного ТГ > 10 нг/мл, стимулированный ТГ > 2 нг/мл требует повторных определений; 4) УЗИ шеи является эффективным методом выявления местных рецидивов.

У пациентов группы очень низкого риска после адекватно проведенного лечения риск рецидива или персистенции заболевания, по данным ретроспективных исследований, менее 1 % [41]. Для пациентов данной группы обычно лечение ограничивается выполнением тотальной тиреоидэктомии, проведение РЙТ не показано. Через 6–12 мес. после операции следует провести эндогенную стимуляцию продукции ТТГ. Если получен уровень ТТГ-стимулированного ТГ < 2 нг/мл, то динамическое наблюдение этих пациентов базируется на регулярном (раз в 6–12 мес.) контроле ТГ на фоне супрессивной терапии L-тироксин, ежегодном выполнении УЗИ шеи и рентгенографии органов грудной клетки [42].

УЗИ области шеи признано очень эффективным методом выявления локального опухолевого процесса, даже у пациентов с неопределяемым уровнем ТГ на фоне стимуляции. Установлено, что чувствительность при определении только ТТГ-стимулированного ТГ составляет 85 % для выявления прогрессирования заболевания, при добавлении к исследованию УЗИ шеи чувствительность повышается до 96,3 % [43].

У пациентов после тотальной тиреоидэктомии и терапии ^{131}I любое образование в области ЩЖ должно настораживать и считается патологическим. Цервикальные лимфоузлы, по данным УЗИ, являются подозрительными, если они гетерогенной структуры и с нарушенной дифференцировкой, имеют кистозные области внутри и микрокальцинаты, округлой формы, при этом их размер менее значим. В таких случаях необходимо проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАПБ) лимфоузла под контролем УЗИ.

Недавно R.M. Tuttle и соавт. предложили новую стратификацию риска, которая принимает во внимание ответ на терапию (ongoing risk stratification) [44]. На ее основе пациенты могут быть классифицированы как имеющие отличный, приемлемый и недостаточный ответ на терапию. У пациентов с отличным ответом (неопределяемый уровень базального и стимулированного ТГ, отсутствие АТ-ТГ и УЗ-признаков заболевания) имеется низкий риск рецидива, их долгосрочное наблюдение заключается в ежегодном осмотре, оценке уровня ТГ на супрессивной терапии и УЗИ шеи. Пациентам с приемлемым ответом (неопределяемый уровень базального ТГ, стимулированный ТГ < 10 нг/мл, тенденция к снижению уровня ТГ, отсутствие или снижающееся количество АТ-ТГ, без четких УЗ-признаков заболевания) требуется более тщательное наблюдение с повторным лечением в случае появления признаков заболевания. Большинству пациентов с недостаточным ответом (повышенный базальный и стимулированный ТГ или возрастающий уровень ТГ) требуется повторное оперативное лечение или РЙТ после дополнительного обследования.

Наблюдение пациентов с ВДРЩЖ после частичной тиреоидэктомии

Первичное хирургическое лечение ВДРЩЖ может быть выполнено в объеме гемитиреоидэктомии пораженной доли ЩЖ у пациентов моложе 40 и старше 80 лет в случае стадии pT1aN0M0 (опухоль состоит из одного фокуса диаметром до 10 мм) без последующей РЙТ. Для таких пациентов уровень ТГ не может быть использован как маркер персистирующего/рецидивирующего заболевания, так как оставшаяся ткань ЩЖ продуцирует белок, но на основании прогрессивного повышения ТГ можно предполагать рецидив рака. УЗИ шеи — наиболее информативный метод наблюдения пациентов с сохраненной тиреоидной тканью, его необходимо проводить регулярно 1 раз в год с выполнением ТАПБ при обнаружении новых образований [6]. Поскольку вероятность микроскопических фокусов ВДРЩЖ в контралатеральной доле велика, необходима длительная терапия L-тироксином для поддержания ТТГ на низком уровне.

Список литературы

1. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 29-30.
2. Ларін О.С., Паньків В.І., Селіваненко М.І., Грачова О.О. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2011. — № 3(35). — С. 10-18.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Спорные вопросы тактики лечения дифференцированного рака щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. — 2008. — Т. 54, № 2. — С. 14-22.
4. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы // Эндокринная хирургия. — 2008. — № 1(2). — С. 3-5.
5. Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А. и др. Радиойодтерапия рака щитовидной железы // Практическая онкология. — 2007. — Т. 8, № 1. — С. 42-45.
6. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. The European thyroid cancer taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154. — P. 787-803.
7. Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973—2002 // JAMA. — 2006. — Vol. 295, № 18. — P. 2179-2182.
8. Jonklaas J., Sarlis N.J., Litofsky D. et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy // Thyroid. — 2006. — Vol. 16. — P. 1229-1242.
9. Schlumberger M.J., Tortolano M. Papillary and follicular thyroid carcinoma // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 14, № 4. — P. 601-613.
10. Tuttle R.M., Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2008. — Vol. 37. — P. 419-435.
11. Tuttle R.M., Ball D.W., Byrd D. et al. Thyroid carcinoma // J. Natl Compr. Canc. Netw. — 2010. — Vol. 8. — P. 1228-1274.
12. Hay I.D., Bergstralh E.J., Goellner J.R. et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989 // Surgery. — 1993. — Vol. 114. — P. 1050-1057.
13. Byar D.P., Green S.B., Dor P. et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group // Eur. J. Cancer. — 1979. — Vol. 15. — P. 1033-1041.
14. Shaha A.R., Loree T.R., Shah J.P. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid // Surgery. — 1995. — Vol. 118. — P. 1131-1136.
15. Shaha A.R. Controversies in the management of thyroid nodule // Laryngoscope. — 2000. — Vol. 110. — P. 183-193.
16. Cooper D.S., Specker B., Ho M. et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 737-744.
17. Sawka A.M., Brierley J.D., Tsang R.W. et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2008. — Vol. 37, № 2. — P. 457-480.
18. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M. et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985—1995 // Cancer. — 1998. — Vol. 15, № 83(12). — P. 2638-2648.
19. Toft A.D. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 512-516.
20. Kim S., Wei J.P., Braveman J.M., Brams D.M. Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma // Arch. Surg. — 2004. — Vol. 139, № 4. — P. 393-394.
21. Lundgren C.I., Hall P., Dickman P.W., Zedenius J. Influence of surgical and postoperative treatment on survival in differentiated thyroid cancer // Br. J. Surg. — 2007. — Vol. 94, № 5. — P. 571-577.
22. Hay I.D., Thompson G.B., Grant C.S. et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940—1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients // World J. Surg. — 2002. — Vol. 26, № 8. — P. 879-885.
23. DeGroot L.J., Kaplan E.L., McCormick M., Straus F.H. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71, № 2. — P. 414-424.
24. Mazzaferri E.L. Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma // Thyroid. — 1997. — Vol. 7, № 2. — P. 265-271.
25. Sherman S.I., Brierley J.D., Sperling M. et al. Prospective multi-center study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group // Cancer. — 1998. — Vol. 83. — P. 1012-1021.
26. Brierley J.D., Panzarella T., Tsang R.W. et al. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P. 2414-2423.
27. Loh K.C., Greenspan F.S., Gee L. et al. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 3553-3562.
28. Wittekind C., Compton C.C., Greene F.L. et al. TNM residual tumor classification revisited // Cancer. — 2002. — Vol. 94. — P. 2511-2516.
29. Schlumberger M., Berg G., Cohen O. et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 105-112.
30. Rouxel A., Hejblum G., Bernier M.O. et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 5362-5368.

31. Wenig B.M., Thompson L.D., Adair C.F. et al. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases // *Cancer*. — 1998. — Vol. 82. — P. 740-753.
32. Akslen L.A., Livolsi V.A. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma // *Cancer*. — 2000. — Vol. 88. — P. 1902-1908.
33. Demers L.M., Spencer C.A. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2003. — Vol. 58, № 2. — P. 138-140.
34. Whitley R.J., Ain K.B. Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma // *Clin. Lab. Med.* — 2004. — Vol. 24. — P. 29-47.
35. Kloos R.T., Mazzaferri E.L. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 5047-5057.
36. Links T.P., van Tol K.M., Jager P.L. et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis // *Endocr. Relat. Cancer*. — 2005. — Vol. 12, № 2. — P. 273-280.
37. Tuttle R.M., Leboeuf R. Follow-up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 2008. — Vol. 37. — P. 419-435.
38. Маколина Н.П., Платонова Н.М. Современная парадигма послеоперационного ведения больных с дифференцированным раком щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2011. — Т. 7, № 3. — С. 8-21.
39. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Is Diagnostic Iodine-131 Scanning with Recombinant Human TSH Useful in the Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer after Thyroid Ablation? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, № 4. — P. 1490-1498.
40. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. — 2009. — Vol. 19, № 11. — P. 1167-1214.
41. Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin // *Thyroid*. — 2002. — Vol. 12. — P. 583-590.
42. Kloos R.T. Thyroid Cancer Recurrence in Patients Clinically Free of Disease with Undetectable or Very Low Serum Thyroglobulin Values // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, № 12. — P. 5241-5248.
43. Pacini F., Molinaro E., Castagna M.G. et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 8. — P. 3668-3673.
44. Tuttle R.M. Risk-adapted management of thyroid cancer // *Endocr. Pract.* — 2008. — Vol. 14, № 6. — P. 764-774.

Получено 08.02.12 □