www.invalidnost.com

Обзоры литературы

Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы

Смирнова В.А.[1], Семкина Г.В.[2], Платонова Н.М.[1, 2], Ванушко В.Э.[2]

[1] *ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России, Москва*
[2] *ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России, Москва*

По данным ВОЗ, папиллярная микрокарцинома определяется как вариант папиллярного рака щитовидной железы (РЩЖ), меньше или равный 1 см в диаметре. На папиллярную микрокарциному приходится до 30% всего папиллярного РЩЖ. В обзоре представлены современные данные о хирургическом лечении, радиойодтерапии, наблюдении пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы.

Ключевые слова: *папиллярная микрокарцинома, хирургическое лечение, радиойодтерапия.*

Papillary thyroid microcarcinoma

Smirnova V.A.[1], Semkina G.V.[2], Platonova N.M.[1, 2], Vanushko V.E.[2]

[1] *Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation*
[2] *Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation*

According to the World Health Organization, papillary microcarcinoma of the thyroid is defined as a papillary thyroid carcinoma measuring ≤1 cm in the greatest dimension. Papillary microcarcinoma of the thyroid is a specific subgroup of papillary thyroid carcinoma and account for up to 30% of all papillary thyroid carcinoma. This review summarizes recent data on the surgical treatment, radioiodine treatment and postoperative surveillance papillary thyroid microcarcinoma.

Key words: *papillary thyroid microcarcinoma, surgical treatment, radioiodine treatment.*

Введение

По данным различных исследований, показатель заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) растет во всем мире. Стандартизованный показатель заболеваемости РЩЖ в различных странах варьирует от 0,8 до 9,4 новых случая на 100 000 населения в год среди женщин и от 0,6 до 2,6 новых случая на 100 000 населения в год среди мужчин [1]. B.A. Kilfoy и соавт. [2] проанализировали тенденции заболеваемости РЩЖ на пяти континентах за 30-летний период – с 1973 до 2002 г. – и ее рост в Северной и Южной Америке, Азии, Европе и Океании. Колебания показателей заболеваемости РЩЖ были значительными на всех континентах, кроме Африки. В некоторых странах отмечено снижение заболеваемости РЩЖ, а именно в Швеции (18%), Норвегии (5,8%) и Испании (25,9%). Наоборот, увеличение отмечено в Швейцарии (5,3%) и во Франции (15,5%), наибольший рост отмечен в Южной Австралии, где заболеваемость увеличилась на 17,7% среди мужчин и на 25,2% среди женщин. Кроме того, среди новых случаев наблюдается самая высокая встречаемость микрокарцином [3]. В США увеличение числа новых случаев папиллярного рака на 49% состояло из микрокарцином [4]. L. Leenhardt и соавт. [4] сообщили, что в Европе доля микрокарцином увеличилась в периоды между 1983–1987 гг. и 1998–2001 гг. с 18,4 до 43,1%. Аналогичные результаты были подтверждены другими авторами во всем мире [3, 5–8]. По данным J. Lin [9], распространенность папиллярных микрокарцином щитовидной железы (ЩЖ) варьирует от 20 до 42,8% случаев РЩЖ, в среднем составляя 30%.

Микрокарциномы обычно обнаруживают при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или во время хирургического вмешательства на ЩЖ. По данным различных исследователей, папиллярные микрокарциномы имеют хороший прогноз, смертность составляет 0,5–4% [9–11]. Однако и определение микрокарцином, и клиническое течение не всегда одинаковы, что рождает множество споров, касающихся их диагностики и лечения. Цель данного обзора – обобщить клинические особенности микрокарцином и объединить различные мнения, касающиеся их диагностики и лечения.

Определение

В TNM-классификации UICC (Международный противораковый союз) и AJCC (Американский объединенный комитет по онкологическим заболеваниям) микрокарциномы определялись как T1 – опухоль 1 см или меньше в наибольшем измерении – до 2002 г. В 2002 г. в 6-м издании TNM [12] изменили определе-

ние T1 – опухоль 2 см или менее в наибольшем диаметре. В 2006 г. редакция 6-го издания TNM-классификации подразделила T1 на T1a – опухоль не более 1 см и T1b – опухоль 1–2 см, что было также сохранено и в 7-м издании UICC в 2010 г.

Папиллярная микрокарцинома определяется в гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2004 г. как морфологический вариант папиллярного РЩЖ, являющийся злокачественной опухолью ⩽1 см в диаметре при отсутствии мультифокального роста, регионарных и отдаленных метастазов [13–14].

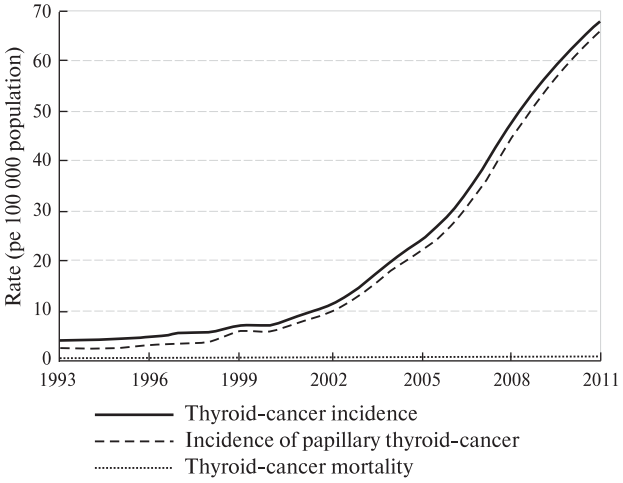
Таким образом, микрокарциномы в клинической классификации имеют стадийный эквивалент T1a. Некоторые исследователи отступают от классификации ВОЗ, расценивая микрокарциному как опухоль размерами от 0,5 до 1,5 см [15]. В литературе наряду с термином “микрокарцинома”, в зависимости от метода диагностики и клинического течения, встречаются такие определения как “малый рак”, “оккультный”, “скрытый”, “латентный”, “субклинический”, “ранний”, “малообъемный”, “патоморфологическая инциденталома”, “микрорак” [16]. Есть мнение, что для пациентов младше 19 лет термин “микрокарцинома” не используется, что объясняется большой агрессивностью опухолевого процесса в данной возрастной группе [13].

Течение микрокарцином очень вариабельно. В литературе чаще клиницисты называют микрокарциномами все папиллярные раки размером ⩽1 см в наибольшем измерении, не учитывая особенности определения по классификации TNM и ВОЗ.

Рост заболеваемости или улучшение диагностики микрокарцином?

Точные причины роста заболеваемости папиллярным раком не установлены. Многие авторы считают, что высокая распространенность связана с частым, зачастую необоснованным использованием ультразвуковой диагностики, тонкоигольной аспирационной биопсии. Также стало более точным изучение гистологических образцов, в пользу этого говорит повышение частоты выявления папиллярных микрокарцином ЩЖ [13, 17–20].

Показатели заболеваемости в разных странах зависят от обеспеченности диагностическими ресурсами и в первую очередь от доступности УЗИ. Наиболее высокие показатели заболеваемости (а по сути выявляемости) демонстрируют экономически развитые государства благодаря высокому уровню развития здравоохранения в целом и диагностики заболеваний ЩЖ в частности. Неуклонный рост заболеваемости РЩЖ связан в первую очередь с выявлением образований малого размера, которые ранее не выявлялись.



Заболеваемость РЩЖ и смертность от него в Южной Корее, 1993–2011 гг. [5].

Это подтверждают данные эпидемиологических исследований, свидетельствующие о смещении за последние десятилетия клинического спектра опухолей в сторону группы низкого клинического риска при сохранении показателей летальности [21].

H.S. Ahn и соавт. [22] проанализировали заболеваемость РЩЖ по данным центрального ракового реестра Южной Кореи, а также смертность от РЩЖ по данным государственной статистики причин смерти. Заболеваемость РЩЖ увеличивалась медленно в течение 1990-х гг., а затем стала быстро расти после 1999 г. (рисунок). В 2011 г. было выявлено в 15 раз больше пациентов с РЩЖ, чем в 1993 г. При этом, несмотря на резкое увеличение заболеваемости, смертность от РЩЖ оставалась стабильной. Исследователи считают, что увеличение заболеваемости связано с увеличением выявляемости при УЗИ в рамках скрининга РЩЖ.

R. Udelsman и соавт. [23] проанализировали статистические данные, полученные из Национального регистра США по заболеваемости раком за 1999–2009 гг., и сопоставили их с обеспеченностью населения эндокринологами и доступностью УЗИ. Полученные данные подтвердили гипотезу, что высокий уровень заболеваемости связан с выявлением заболевания на тех стадиях, которые ранее не выявлялись, и выявили корреляцию между частотой выявления рака и обеспеченностью эндокринологами и применением УЗИ шеи.

D.T. Hughes и соавт. [24] в США выполнено ретроспективное исследование для оценки влияния возраста на увеличение заболеваемости папиллярным раком. Было отмечено, что за 15-летний период, с 1988 по 2003 г., выявление папиллярного рака всех размеров выросло во всех возрастных группах, причем наибольшее увеличение частоты микрокарци-

© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2015

ном отмечено у больных старше 45 лет. В этой возрастной группе 43% опухолей были <1 см, а в группе моложе 45 лет 34% опухолей были <1 см. Кроме того, за 2003 г. было зарегистрировано почти 20 000 случаев РЩЖ, из них 24% были папиллярными микрокарциномами у больных в возрасте старше 45 лет. Таким образом, главным выводом данного исследования является то, что количество папиллярных микрокарцином <1 см возрастает во всех возрастных группах, но чаще всего встречается у пациентов старше 45 лет.

L. Enewold и соавт. [25] предположили, что если бы увеличение заболеваемости раком происходило из-за улучшенной диагностики болезни, то это привело бы к снижению выявления больших опухолей. Они исследовали 48 403 пациентов с диагностированным РЩЖ за 25-летний период с 1980 по 2005 гг. Оказалось что только для папиллярного рака заболеваемость последовательно увеличивалась во всех этнических группах, а между 1992–1995 и 2003–2005 гг. заболеваемость папиллярным раком увеличилась на 100% среди белых латиноамериканцев, меньшие цифры были у других этнических групп. Увеличение касалось прежде всего микрокарцином, однако выявление опухолей больших размеров с регионарными и отдаленными метастазами также повысилось.

L. Davies, H.G. Welch [26] указывают, что в США заболеваемость РЩЖ с 1975 по 2004 г. увеличилась с 3,6 до 8,7 на 100 000 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 100 000 населения в год) и в основном за счет обнаружения образований размером <2 см. Не было выявлено никаких существенных изменений в заболеваемости РЩЖ других гистологических типов: медуллярным и анапластическим. Показатель смертности от РЩЖ был стабильным в период между 1973 и 2002 гг. и составил 0,5 на 100 000 населения в год.

Таким образом, рост заболеваемости папиллярным раком отмечается во всем мире, наибольший рост отмечен среди папиллярного рака, в том числе за счет папиллярных микрокарцином, что можно объяснить повышением качества диагностики и медицинского наблюдения населения.

Современные подходы к лечению папиллярных микрокарцином

Стратификация рисков

Согласно современным подходам к выбору тактики лечения больных с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ) первостепенным является удаление первичной опухоли и пораженных метастазами лимфоузлов, при этом объем хирургического лечения определяется на предоперационном этапе и может уточняться на интраоперационном этапе диагностики с учетом распространенности опухоли и наличия неблагоприятных прогностических факторов.

Дальнейшая стратегия лечения определяется с учетом потенциала агрессивности, а именно группы клинического риска рецидива заболевания, для чего была разработана система стратификации рисков. Эта трехуровневая система основана на распределении больных по группам, учитывая возраст, стадию, характер роста, гистологический вариант и размер опухоли, наличие отдаленных метастазов [1, 27–31].

Существующие клинические рекомендации стратификации рисков для пациентов с ВДРЩЖ (7-е издание UICC, 2010 г.) (Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2010):

• Группа низкого риска – солитарная опухоль T1a (⩽1 см) N0M0 с характеристиками: нет ангиоинвазии, нет прорастания капсулы ЩЖ, нет агрессивного гистопатологического варианта опухоли, для таких пациентов рекомендовано хирургическое лечение: радикальная операция по диагностированной распространенности, радиойодтерапия (РЙТ) не показана, но после тиреоидэктомии иногда выполняется.

• Группа умеренного риска – опухоль T1b (>1 и ⩽2 см) N0M0, или T3N0-1aM0, или первично-множественная опухоль T1aN0-1aM0 с характеристиками: ангиоинвазия может быть или нет, микроскопические признаки инвазии в окружающие ткани могут быть или нет, возраст менее 45 лет, рекомендовано хирургическое лечение: радикальная операция по диагностированной распространенности, показана РЙТ.

• Группа высокого риска – T4N0M0 либо выраженный инвазивный рост, наличие регионарных или отдаленных метастазов при любой опухоли T, любая N1b или M1, возраст старше 45 лет, рекомендовано хирургическое лечение: радикальная или нерадикальная операция по диагностированной распространенности, показана РЙТ.

На основании данных A.R. Shaha, выживаемость пациентов с ВДРЩЖ в группе низкого риска составляет 99%, в группе умеренного риска – 87%, в группе высокого риска – 57% [33].

Российские национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВДРЩЖ, принятые на XI Российском онкологическом конгрессе и на IV Всероссийском тиреоидологическом конгрессе [34], имеют несколько иные характеристики в оценке стадии заболевания после операции, необходимой для оценки индивидуального прогноза и выбора протокола дальнейшего ведения пациента:

• Группа низкого риска – пациенты с солитарной опухолью T1N0M0 (размером <2 см, без признаков экстратиреоидного распространения).

• Группа промежуточного риска – пациенты с опухолью T2N0M0 или первично-множественный РЩЖ T1N0M0.

• Группа высокого риска – пациенты с любой опухолью T3, T4, N1 или M1, персистенцией РЩЖ, а также пациенты после паллиативных операций.

Таким образом, различия в основном касаются размеров образования. К группе низкого риска европейские и американские рекомендации относят пациентов с опухолями T1aN0M0 (⩽1 см), а российские рекомендации – T1bN0M0 (⩽2 см), однако все сходятся во мнении, что образование не должно иметь признаков экстратиреоидного распространения.

При опухолях размером >1 см существующие европейские (2006 г.) и американские (2009 г.) клинические рекомендации, а также мнения специалистов по ведению больных солидарны в том, что показана тиреоидэктомия и по показаниям РЙТ [1, 35–36]. При микрокарциномах мнения специалистов значительно варьируют в зависимости от того, к какой группе клинического риска относится образование.

H. Takami и соавт. [37] проанализировали исследования, которые были проведены после принятия Японским обществом хирургии ЩЖ (JSTS) и японской ассоциацией эндокринных хирургов (JAES) в 2010 г. рекомендаций по лечению опухолей ЩЖ. Были накоплены данные о лечении папиллярных микрокарцином низкого риска. Японские исследователи пришли к выводу, что наблюдение папиллярной микрокарциномы низкого риска у больных пожилого возраста является приемлемой альтернативой. Оптимальный объем операции при микрокарциномах низкого риска является спорным. В Японии из-за юридических ограничений большинство пациентов не проходят абляции радиоактивным йодом и имеют хороший прогноз.

Мультифокальные микрокарциномы

C. Zafon и соавт. [38] сравнили клиническое течение и гистологические данные папиллярных микрокарцином и папиллярного рака большего размера. Они обнаружили, что при микрокарциноме очаги во второй доле были обнаружены в 27% случаев. Поэтому исследователи считают предпочтительными у пациентов группы низкого риска тотальную тиреоидэктомию и абляцию радиоактивным йодом.

По данным K. Lee и соавт. [39], общая частота билатерального поражения при папиллярном раке составляет 29,8%: у пациентов с размером опухоли ⩾1 см 36,8%, у пациентов с микрокарциномами 25,7%. В данном исследовании диагноз билатерального поражения был основан на гистологическом исследовании у 5,5% пациентов. Таким образом, автор рекомендует пациентам группы низкого риска тотальную тиреоидэктомию.

N. Küçük и соавт. [19] выявили мультифокальность в 15% наблюдений в обследуемой группе пациентов с папиллярными микрокарциномами. Предпочтительным методом лечения считают тиреоидэктомию. В исследовании всем пациентам провели абляцию остаточной тиреоидной ткани радиоактивным йодом. При динамическом наблюдении у 7% пациентов был диагностирован рецидив с метастазами в регионарные лимфоузлы, при этом исходно часть пациентов имела монофокальную опухоль, без поражения лимфоузлов. В связи с этим был сделан вывод, что лечение пациентов с папиллярными микрокарциномами не должно отличаться от лечения пациентов с папиллярным раком большего размера.

По данным различных авторов, мультифокальность обнаруживается в 15–35,6% случаев микрокарцином и является важным прогностическим фактором персистенции [5, 6, 10, 19, 38–40]. Учитывая, что при мультифокальности высока вероятность билатерального поражения (25–27% случаев), при микрокарциномах рекомендуют проведение тотальной тиреоидэктомии.

Микрокарциномы с метастатическим поражением лимфоузлов

H. George и соавт. [41] рекомендуют при микрокарциномах тиреоидэктомию, лимфодиссекцию проводят при подтвержденном поражении лимфоузлов. Терапию радиоактивным йодом проводят при наличии таких факторов как мультицентричность опухоли, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, инвазия в капсулу ЩЖ или в сосуды.

В исследовании M. Pelizzo и соавт. [40] при микрокарциномах на дооперационном этапе регионарные метастазы были выявлены у 5,6% пациентов. Чтобы оценить отдаленные результаты хирургического лечения, были выделены три группы пациентов: микрокарциномы менее 5 мм в наибольшем измерении, микрокарциномы более 5 мм и микрокарциномы с регионарными метастазами. Все три группы имели разные стратегии лечения. При динамическом наблюдении в группах без метастатического поражения лимфоузлов не наблюдалось ни одного случая рецидива заболевания, из чего исследователи сделали вывод, что при отсутствии метастазов в лимфатические узлы пациенту возможно проведение гемитиреоидэктомии.

Z. Li и соавт. [42] провели исследование частоты поражения лимфоузлов центральной зоны у пациентов с папиллярным РЩЖ. При этом метастазы в цен-

© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2015

тральную зону шеи были диагностированы у 23,4% пациентов с микрокарциномой. Авторы пришли к выводу, что необходимым объемом операции является тиреоидэктомия с профилактической лимфодиссекцией центральной зоны шеи.

Еще несколько исследователей сообщили, что наличие метастазов в лимфатические узлы при микрокарциномах является одним из наиболее важных прогностических показателей. По данным литературы, метастатическое поражение лимфоузлов было выявлено в 25–30% случаев [34, 43–48].

Микрокарциномы, случайно выявленные на аутопсии или после операции на щитовидной железе

В работе I.D. Hay и соавт. [5] представлено исследование за 60-летний период наблюдения 900 случаев папиллярной микрокарциномы, которая стала случайной послеоперационной находкой. Всем пациентам было проведено оперативное лечение в различном объеме (тиреоидэктомия, предельно-субтотальная резекция, субтотальная резекция, гемитиреоидэктомия), хирургическое вмешательство на лимфоузлах центральной зоны шеи проведено у 50% пациентов, удаление тиреоидного остатка с применением РЙТ у 17% пациентов. Ни у одного из 892 пациентов с исходной полной резекцией опухоли не выявлено персистенции заболевания в течение 20 послеоперационных лет. Двадцатилетняя частота рецидивов опухоли составила 6%, 40-летняя – 8%. Более высокие темпы рецидивов были замечены у пациентов с мультифокальной опухолью (p = 0,004) и у пациентов с метастазами в лимфоузлы (p < 0,001). I.D. Hay установил, что ни увеличение объема операции, ни РЙТ не снижали частоту возникновения рецидивов в сравнении с гемитиреоидэктомией.

Он сделал вывод, что более 99% пациентов с микрокарциномами папиллярного РЩЖ имеют очень низкий риск персистенции или смерти от рака. РЙТ после тиреоидэктомии не улучшает прогноз. Однако для лечения больных даже с низким риском папиллярного РЩЖ, диагностированного на дооперационном этапе, оптимальной стратегией автор считает тиреоидэктомию с удалением лимфоузлов центральной зоны шеи, поскольку это позволит предотвратить повторные операции.

J.D. Lin и соавт. [9] в своем исследовании сравнили клиническое течение и отдаленные результаты наблюдения двух групп: пациентов, прооперированных по поводу папиллярных микрокарцином ЩЖ, и пациентов, у которых микрокарциномы были случайно выявлены после хирургического вмешательства по поводу другого заболевания. Они пришли к выводу, что гемитиреоидэктомия и тиреоидэктомия без проведения абляции радиоактивным йодом – вполне адекватное лечение для пациентов со случайно установленным диагнозом микрокарциномы, а для пациентов с диагностированной на дооперационном этапе папиллярной микрокарциномой показано проведение терапии радиоактивным йодом. По данным J.D. Lin, смертность при папиллярных микрокарциномах составляет от 0 до 4%. Большинство смертельных случаев взаимосвязано с диагностированными на дооперационном этапе отдаленными метастазами.

Множество микрокарцином случайно выявляются при плановом гистологическом исследовании. По данным катаанализа аутопсийных исследований Y.S. Lee и соавт. [49], скрытые микрокарциномы выявляются в 1,0–35,6% случаев. Клинически папиллярные микрокарциномы чаще диагностируются у женщин, а на аутопсии соотношение мужчин и женщин составляет 1 : 1. Пациенты со случайно выявленными микрокарциномами были старше и имели очаги рака 0,1–0,3 см с явлениями склероза. Y.S. Lee и соавт. дают этому объяснение двухступенчатой теорией возникновения: карцинома формируется под влиянием различных факторов, в том числе экологических и генетических, она не имеет никаких клинических проявлений, минимального размера. Но под воздействием других активирующих факторов проявляется клиническая картина заболевания.

Таким образом, авторы делают вывод о различии клинического течения скрытых форм и микрокарцином.

Агрессивное лечение микрокарцином или их агрессивное течение?

T. Wang и соавт. [11] проанализировали данные 29 512 пациентов, прооперированных в США за 1998–2010 гг. по поводу папиллярной микрокарциномы. Оказалось, что средний возраст пациентов составил 48,5 года, средний размер образования – 0,53 см, 73,4% пациентов была проведена тиреоидэктомия, 31,3% – абляция радиоактивным йодом. Тиреоидэктомию чаще выполняли при наличии регионарного или отдаленного метастазирования. Терапию радиоактивным йодом проводили при мультифокальных микрокарциномах. В целом 5- и 10-летняя выживаемость составила 99,6 и 99,3%. То есть смертность пациентов с микрокарциномой была не выше общей смертности населения в США. Таким образом, T. Wang делает вывод, что, возможно, части пациентов проводится более агрессивное лечение, чем требуется, без доказанного повышения выживаемости.

G. Ardito и соавт. [32] проанализировали данные, полученные после 5,4 года наблюдения 149 па-

циентов с микрокарциномами. Терапия радиоактивным йодом в ходе лечения проводилась 49 (33%) пациентам. У 28 (19%) были выявлены рецидивы заболевания, все были повторно прооперированы и получили терапию радиоактивным йодом. При анализе данных было выявлено, что большинство микрокарцином имеют благоприятный долгосрочный прогноз, но у некоторых пациентов возможно агрессивное клиническое течение. Была выявлена корреляция с некоторыми гистопатологическими особенностями (экстратиреоидное распространение, мультифокальность опухоли, отсутствие капсулы). Таким образом, при наличии описанных факторов пациенту рекомендуется проведение тиреоидэктомии с удалением лимфоузлов центральной зоны шеи с последующей терапией радиоактивным йодом.

N. Chéreau и соавт. [50] в своем исследовании сравнили риск рецидива у пациентов с неинвазивной и инвазивной папиллярной микрокарциномами и РЩЖ >1 см. В исследование были включены все пациенты, прооперированные по поводу папиллярного РЩЖ с января 1978 по декабрь 2011 г. В большинстве случаев была выполнена тиреоидэктомия с удалением лимфоузлов центральной зоны шеи, некоторым пациентам проводилась терапия радиоактивным йодом. Средний срок наблюдения составил 6,7 года. Всего в исследование были включены 2482 пациента: 1771 с микрокарциномами низкого риска, 178 с микрокарциномами с экстракапсулярной инвазией и 533 с РЩЖ >1 см. Персистенция была выявлена у 36 пациентов первой группы (2%), 14 пациентов второй группы (7,9%), 124 больных третьей группы (23,3%). В группе с инвазивной микрокарциномой частота персистенции была выше у пациентов с метастазами в лимфоузлы, чем у пациентов без метастазов: 14,8 против 4,8%; $p < 0,01$. Таким образом, у пациентов с микрокарциномами с экстракапсулярной инвазией при наличии метастазов самый высокий риск персистенции, и они должны подвергаться более агрессивному лечению.

C. Page и соавт. [51] показали, что микрокарциномы могут быть такими же агрессивными, как и папиллярный рак большего размера. Пациенты были выбраны по следующим критериям: микрокарциномы 0,5–1 см, многоочаговые, с капсульной или сосудистой инвазией или с наличием метастазов в лимфоузлы. Всем пациентам была проведена тиреоидэктомия и РЙТ. Части пациентов были выполнены центральная и боковая лимфодиссекции, нескольким пациентам была выполнена двусторонняя боковая лимфодиссекция. При динамическом наблюдении рецидивы не выявлены. Таким образом, авторы пришли к выводу, что тиреоидэктомия является оптимальным объемом операции при микрокарциномах, лимфодиссекция выполняется при подтвержденном метастатическом поражении лимфоузлов соответствующих уровней шеи.

Большинство авторов считают, что хирургическая стратегия при различных типах микрокарцином должна отличаться. Факторы риска рецидива микрокарцином различны, из них выделяют мужской возраст, мультифокальность, инвазию в капсулу [13, 52–53]. При этом мультифокальность обнаруживается в 7–56% случаев микрокарцином [5–6, 10, 19, 38–40]. Несколько исследователей сообщили, что наличие метастазов в лимфатические узлы при микрокарциномах является одним из наиболее важных прогностических факторов, тогда как другие считают, что поражение лимфатических узлов существенно не влияет на прогноз пациента. Метастатическое поражение лимфоузлов при микрокарциномах было выявлено в 26–56% случаев [43–48].

Клинически по типу манифестации H. Dralle и A. Machens [54] предложили выделить три формы папиллярных микрокарцином и предположить различную тактику ведения:

а) папиллярная микрокарцинома мультифокальная с метастазами в регионарные лимфоузлы или без таковой;

б) папиллярная микрокарцинома, расположенная интратиреоидно, представляющая собой одиночный узел, без метастатического поражения лимфоузлов;

в) папиллярная микрокарцинома как случайная находка при проведении окончательного гистологического исследования.

Тактика лечения

а) Тиреоидэктомия является оптимальным выбором при мультифокальной микрокарциноме, поскольку при гемитиреоидэктомии очень высок риск рецидива в контрлатеральной доле. Даже первичное образование ЩЖ малых размеров может давать метастазы в лимфатические узлы с обширным распространением и вовлечением другой стороны шеи. Хирургическая стратегия при таких опухолях включает тиреоидэктомию и удаление лимфоузлов центральной или боковой группы. При подтверждении поражения лимфоузлов лечение необходимо продолжить и провести абляцию остаточной тиреоидной ткани радиоактивным йодом [9, 43–48, 51–52].

б) Большинство экспертов против тиреоидэктомии и лимфодиссекции при одиночной микрокарциноме без метастатического поражения лимфоузлов, потому что после гемитиреоидэктомии частота рецидивов низкая [13, 40, 43, 44, 55–57], часть считает необходимым объемом тотальную тиреоидэктомию, которую можно дополнить терапией радиоактивным йодом [5, 9, 51–52].

© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2015

в) Множество микрокарцином случайно выявляют при плановом гистологическом исследовании, что напрямую зависит от толщины среза тиреоидной ткани. По данным Y.S. Lee и соавт. [49], частота выявления скрытых микрокарцином варьирует в различных аутопсийных исследованиях от 1,0 до 35,6% случаев. Случайно выявленные микрокарциномы, в отличие от клинически подтвержденных микрокарцином папиллярного РЩЖ, имеют лучший прогноз независимо от экстракапсулярной инвазии или степени хирургического вмешательства, поэтому для данной группы достаточно проведения гемитиреоидэктомии [9, 13, 37, 40].

Таким образом, поскольку нет единого мнения по поводу объема хирургического лечения папиллярных микрокарцином, важно учитывать не только размер опухоли, но и другие факторы риска рецидива заболевания: мультифокальность, инвазию в капсулу или сосуды, поражение лимфоузлов. При этом только полное удаление ЩЖ позволяет проводить лечение радиоактивным йодом и осуществлять адекватное наблюдение с использованием тиреоглобулина (ТГ) – основного маркера персистенции РЩЖ [19, 58–60]. Профилактическое удаление лимфоузлов центральной зоны позволяет избежать повторных операций в этой зоне при развитии метастазов, уточнить стадию заболевания и оптимизировать дальнейшую тактику ведения больного.

Терапия радиоактивным йодом у пациентов с папиллярными микрокарциномами

Широко обсуждаются показания к проведению РЙТ, оптимальный вариант стимуляции захвата (повышения тиреотропного гормона (ТТГ)), оптимальная активность радиойода (^{131}I) и эффективность процедуры.

Показания к РЙТ

Известно, что РЙТ снижает частоту рецидивов и улучшает выживаемость пациентов [61, 62]. Однако это утверждение не всегда подтверждается данными крупных рандомизированных исследований [63]. Целесообразность ее использования определяется следующим:

• Разрушение при терапии ^{131}I микроскопических фокусов опухоли, оставшихся после операции, может снизить вероятность рецидива и уровень летальности [62, 64–66].

• Абляция ^{131}I резидуальной нормальной тиреоидной ткани облегчает раннюю диагностику рецидива, которая базируется на мониторинге уровня ТГ в сыворотке крови и периодическом выполнении диагностической сцинтиграфии всего тела (СВТ).

• Высокая активность ^{131}I позволяет проводить высокочувствительную послеоперационную СВТ через 2–5 дней после его введения, а также выявлять прежде не диагностированные очаги опухоли.

Использование РЙТ у пациентов с микрокарциномами из группы низкого и промежуточного риска по-прежнему является предметом спора. Ученые сходятся во мнении, что монофокальная интратиреоидная микрокарцинома при наличии благоприятной гистологической формы и отсутствии метастазов в лимфатические узлы (минимальный риск) не требует РЙТ [1, 35]. При этом, по данным литературы, РЙТ при папиллярных микрокарциномах применяется в 31–100% случаев [11, 32, 51]. Несомненными показаниями к РЙТ являются: наличие регионарных и отдаленных метастазов, неполная резекция опухоли, группа высокого риска рецидива или летальности при полной резекции опухоли (T3, T4, M1, UICC, 7-е издание, 2010 г.) (табл. 1) [1, 25, 35]. В Японии из-за юридических ограничений большинство пациентов не проходят абляции радиоактивным йодом и имеют хороший прогноз [37].

Таблица 1. Рекомендации Европейской тиреоидологической ассоциации (ETA) и Американской тиреоидологической ассоциации (ATA) по показаниям к РЙТ у больных ВДРЩЖ

Стадия pTNM	Показания к РЙТ	
	Рекомендации ATA	Рекомендации ETA
T1a	Нет, даже при мультифокальном РЩЖ	Только при мультифокальном РЩЖ
T1b	Избирательное применение при минимальном распространении процесса за пределы ЩЖ	Возможное показание
T2	Избирательное применение при минимальном распространении процесса за пределы ЩЖ	Возможное показание
T3	Да	Да
T4	Да	Да
N0	Нет	Нет
N1	Да	Да
M1	Да	Да

Таблица 2. Частота успешных абляций в зависимости от активности ^{131}I и преимущественного метода стимуляции уровня ТТГ

Исследование	Число больных	Отмена тиреоидных гормонов		рчТТГ	
		Активность		Активность	
		1,1 ГБк	3,7 ГБк	1,1 ГБк	3,7 ГБк
Schlumberger M. et al. [73]*	684	156/170 (92%)	156/166 (94%)	160/177 (90%)	159/171 (93%)
Mallick V. et al. [72]**	359	78/90 (86,7%)	72/84 (85,7%)	81/96 (84,4%)	81/89 (91%)

* Только пациенты с низким риском (T1N0-3 или T2N0).
** Пациенты с низким и промежуточным риском (T1-3N0-3M0).

R. Gallicchio и соавт. [67] провели ретроспективное исследование 91 случая микрокарциномы низкого риска с моно- или мультифокальным ростом без других факторов риска, которым не проводили РЙТ. Пациентам выполнены диагностическое сканирование всего тела (СВТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT-CT). Период наблюдения составил в среднем 14 ± 2 мес после первичного исследования. R. Gallicchio получил следующие результаты: все опухоли были pT1a. Средний размер образований составил 0,68 ± 0,23 см. Из анализа были исключены 6 пациентов, поскольку у них были заподозрены регионарные метастазы в лимфоузлы по данным УЗИ. Из 85 пациентов в 30 наблюдениях (35%) выявлено метастатическое поражение лимфоузлов по данным СВТ, что было подтверждено при последующем проведении SPECT-CT у большей части пациентов – 26 из 30 (86%). В целом подтверждено SPECT-CT метастатическое поражение лимфоузлов у 34 пациентов, и у 9 из них (26%) диагноз был подтвержден тонкоигольной аспирационной биопсией. Таким образом, авторы сделали вывод, что значительная часть пациентов с микрокарциномами группы низкого риска может иметь метастатическое поражение лимфоузлов, которое подтверждается при СВТ. Этот факт необходимо учитывать при формировании показаний к РЙТ.

Подготовка к РЙТ и рчТТГ

Поскольку пролиферация фолликулярных клеток и захват ими йода зависят от уровня ТТГ, эффективная тиреоидная абляция требует адекватной стимуляции ТТГ. Уровень ТТГ в сыворотке крови должен измеряться до назначения ^{131}I и быть выше эмпирически установленного >30 мЕд/л [68]. Существуют два метода стимуляции: эндогенный и экзогенный. Эндогенный – это отмена тиреоидных гормонов за 4–5 нед с развитием гипотиреоза. Экзогенный – это назначение рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона (рчТТГ) (Тироген, Genzyme Transgenics Corporation, Кэмбридж, США) на фоне продолжения пациентом терапии левотироксином [69].

Подготовка к РЙТ с помощью рчТТГ позволяет улучшить качество жизни пациентов, а также является экономически выгодной по сравнению с отменой тиреоидных гормонов [69–71].

В крупном итальянском ретроспективном исследовании не выявлено различий в частоте абляции при подготовке пациентов с помощью отмены тиреоидных гормонов или с применением рчТТГ [72]. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований подтвердил, что использование рчТТГ и отмена тиреоидных гормонов при подготовке к РЙТ имеют одинаковую эффективность [73]. Недавно во Франции и Великобритании проведено два крупных рандомизированных многоцентровых исследования [74–75], результаты которых свидетельствуют о сходной частоте абляции при использовании рчТТГ и отмене тиреоидных гормонов, а также при использовании ^{131}I с активностью 30 или 100 мКи (1,1 или 3,7 ГБк) (табл. 2).

Поскольку исследования по изучению рчТТГ проводились только при участии взрослых, вопрос использования препарата у детей и подростков остается открытым. Однако есть сообщения, что дети хорошо переносят рчТТГ, поэтому коррекция дозы препарата для детей и подростков, по всей видимости, не требуется [76–77].

Активность ^{131}I при РЙТ

Назначаемая активность ^{131}I варьирует в различных медицинских учреждениях и клиниках от 1,1 ГБк (30 мКи) (низкая активность) до 3,7 ГБк, или от 100 мКи до 300 мКи и даже более (высокая активность) [74, 75, 78]. Часть клиницистов предпочитает использовать фиксированную активность, которая варьирует от 1,036 ГБк (28 мКи) до 7,4 ГБк (200 мКи) в зависимости от особенностей учреждения или пациента. Оптимальная активность ^{131}I для проведения РЙТ по-прежнему обсуждается [62]. Использование высокой фиксированной активности, особенно у пожилых пациентов, может привести к ухудшению переносимости (потеря аппетита, постлучевые поражения желудка, яичек, мочевого пузыря) [79]. В то же время некоторые авторы считают, что низкая актив-

© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2015

Таблица 3. Частота рецидивов у пациентов с ремиссией заболевания по данным первого контроля, основанного на определении ТГ после введения рчТТГ, УЗИ шеи и СВТ после проведения первичного лечения

Исследование	Число больных	Метод стимуляции ТТГ	Длительность наблюдения, годы	Рецидив, %
Kloos R.T. et al. [86]	68	рчТТГ	3,3	1,4
Castagna M.G. et al. [84]	68	рчТТГ	3	1,5
Crocetti U. et al. [85]	89	рчТТГ	3	1,1
Brassard M. et al. [83]	715	Проба с отменой/рчТТГ	7	1,1
Klubo-Gwiezdznska J. et al. [87]	278	рчТТГ	6,3	2

ность ^{131}I приводит к снижению частоты абляции. Однако большинство авторов предпочитают использовать низкую активность ^{131}I, что позволяет сократить сроки госпитализации; снизить стоимость лечения; снизить токсичность для других тканей; уменьшить загрязнения окружающей среды. F. Pacini и соавт. [80] выполнен метаанализ 5 рандомизированных исследований. Результаты анализа подтвердили, что высокая активность ^{131}I ничем не уступает низкой активности в отношении эффективности РЙТ. Однако оценить другие конечные точки, например, частоту рецидивов и нежелательные явления, связанные с активностью радионуклида, не удалось. Представленные результаты подтверждаются данными еще одного исследования, в ходе которого у 80% пациентов абляция была выполнена при активности 30 мКи (1,1 ГБк) [81].

Таким образом, выявлено противоречие с общепринятыми рекомендациями: папиллярная микрокарцинома при наличии благоприятной гистологической формы и отсутствии метастазов в лимфатические узлы не требует проведения РЙТ, однако применение радиоактивного йода при микрокарциномах отмечается в 31–100% случаев.

Согласно последним данным, использование рчТТГ для проведения РЙТ по эффективности ничем не уступает отмене тиреоидных гормонов, а высокая активность ^{131}I (100 мКи) ничем не уступает низкой активности (30 мКи).

Наблюдение пациентов с папиллярными микрокарциномами

Основным методом динамического наблюдения радикально пролеченных пациентов является определение ТГ и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

С недавних пор стали доступны новые методы измерения ТГ в сыворотке крови с чувствительностью <0,1 нг/мл. Некоторые авторы пишут об отсутствии необходимости измерения стимулированного ТГ, так как, по их данным, неопределяемый базальный ТГ (<0,1 нг/мл) дает необходимую информацию [82–83]. В клинической практике при базальном уровне ТГ <0,1 нг/мл и отсутствии остаточной ткани ЩЖ по данным УЗИ шеи пациенты могут быть отнесены к группе с ремиссией заболевания.

Вопреки этому, при базальном уровне ТГ >0,1 нг/мл, но <1,0 нг/мл сделать вывод о наличии или отсутствии заболевания невозможно. В этих случаях необходимо сделать тест со стимуляцией уровня ТГ [84].

Вопрос о том, нужно ли повторно выполнять тест с определением ТГ после стимуляции ТТГ у пациентов в ремиссии, остается дискутабельным. В некоторых исследованиях сообщается [85–89], что примерно в 98% случаев повторная стимуляция ТТГ не нужна (табл. 3).

Наблюдение за пациентами с положительными антителами к тиреоглобулину

АТ-ТГ выявляются приблизительно у 20% пациентов с ВДРЩЖ и не влияют на исход заболевания [90–91]. АТ-ТГ взаимодействуют с ТГ в сыворотке при анализе, снижая цифры ТГ при анализе во время наблюдения за этими пациентами. Однако серийное измерение АТ-ТГ может быть использовано при динамическом наблюдении: уменьшение или исчезновение сывороточных АТ-ТГ связано с полной ремиссией, несмотря на то что разница во времени между исчезновением антигена и антитела может достигать 3 лет, а увеличение титра указывает на рецидив заболевания [92–93]. Таким образом, наблюдение за пациентами с положительными АТ-ТГ должно основываться на дополнительном применении современных методов визуализации (УЗИ шеи, СВТ) [1, 94].

Наблюдение за пациентами, которым была проведена гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия, но без радиойодтерапии

Пациентам с монофокальной папиллярной микрокарциномой чаще проводится гемитиреоидэктомия. После операции уровень тиреоглобулина у них может свидетельствовать как об остаточной ткани железы, так и о раке. Увеличение уровня ТГ с течени-

Таблица 4. Рекомендации Европейской тиреоидологической ассоциации (ETA) и Американской тиреоидологической ассоциации (ATA) по уровню ТТГ при супрессивной терапии левотироксином у больных ВДРЩЖ

Группы пациентов	Уровень ТТГ (мЕ/л)	
	ATA	ETA
Пациенты с персистенцией заболевания, а также с определяемым (>2 нг/мл) уровнем ТГ	<0,1	⩽0,1
Пациенты высокой и умеренной групп риска без признаков персистенции/рецидива опухоли	0,1–0,5 в течение 10 лет	⩽0,1 в течение 5 лет
Пациенты низкой группы риска при отсутствии признаков персистенции/рецидива опухоли	0,3–2	0,5–1

ем времени может указывать на возможность рецидива заболевания [95], хотя может говорить и о разрушении ткани ЩЖ. У пациентов после тиреоидэктомии без последующей абляции уровень ТГ в сыворотке в большинстве случаев не определяется или является очень низким. C. Durante и соавт. [96] предлагают расценивать отсутствие выявления ТГ в таких случаях как ремиссию заболевания. В заключение наблюдение за пациентами, не подвергавшимися радикальному лечению, должно основываться на исследовании УЗИ шеи.

Терапия левотироксином

Супрессивная терапия левотироксином является существенной частью лечения папиллярных микрокарцином ЩЖ. Сразу же после хирургического лечения назначается терапия гормонами ЩЖ в супрессивных дозах. Показано, что для подавления секреции ТГ достаточен уровень ТТГ в пределах 0,4 мЕ/л [35, 93]. Насколько велик терапевтический потенциал интенсивной супрессии ТТГ (< 0,1 или 0,1–0,4 мЕ/л) и длительность супрессии, пока остается спорным вопросом. Целевые значения ТТГ в клинических рекомендациях Европейской и Американской тиреоидных ассоциаций несколько отличаются (табл. 4).

Супрессивная терапия левотироксином особенно показана пациентам с высоким риском рецидива, у которых это может привести к уменьшению прогрессирования метастатического процесса. Однако в клинической группе низкого риска доказательств эффективности супрессивной терапии не было продемонстрировано ни в одном исследовании [97–100].

Заключение

Увеличение заболеваемости папиллярной микрокарциномой связано с увеличением выявляемости при УЗИ, которое в настоящее время назначается часто необоснованно или в рамках скрининга. В связи с увеличением частоты встречаемости в клинической практике следует учитывать, что их течение может быть очень вариабельным и не следует при оценке степени риска полагаться на размер образования, необходимо учитывать сопутствующие факторы риска (экстратиреоидное распространение, мультифокальность опухоли, отсутствие капсулы). Существует множество различных мнений о тактике ведения и степени агрессивности терапии папиллярных микрокарцином с учетом хорошего прогноза и низкой смертности, однако конкретные клинические рекомендации до сих пор отсутствуют.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Проведенная аналитическая работа осуществлялась при поддержке ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” Минздрава России, ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Pacini F. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):787-803. doi: 10.1530/eje.1.02158
2. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes & Control*. 2008;20(5):525-531. doi: 10.1007/s10552-008-9260-4
3. Cordioli MICV, Canalli MHBS, Coral MHC. Increase incidence of thyroid cancer in Florianopolis, Brazil: Comparative study of diagnosed cases in 2000 and 2005. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009;53(4). doi: 10.1590/s0004-27302009000400011
4. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: A true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the french thyroid cancer committee. *Thyroid*. 2004;14(12):1056-1060. doi: 10.1089/thy.2004.14.1056
5. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 2008;144(6):980-988. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.035
6. Lee J, Rhee Y, Lee S, et al. Frequent, aggressive behaviors of thyroid microcarcinomas in korean patients. *Endocr J*. 2006;53(5): 627-632. doi: 10.1507/endocrj.K06-013

© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2015

7. Lin HW, Bhattacharyya N. Survival impact of treatment options for papillary microcarcinoma of the thyroid. *Laryngoscope*. 2009;119(10):1983-1987. doi: 10.1002/lary.20617
8. Zengi A, Karadeniz M, Erdogan M, et al. Does Chernobyl accident have any effect on thyroid cancers in Turkey? A retrospective review of thyroid cancers from 1982 to 2006. *Endocr J*. 2008;55(2):325-330. doi: 10.1507/endocrj.K08E-007
9. Lin J-D. Increased incidence of papillary thyroid microcarcinoma with decreased tumor size of thyroid cancer. *Med Oncol*. 2009;27(2):510-518. doi: 10.1007/s12032-009-9242-8
10. Roti E, Degli Uberti EC, Bondanelli M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: A descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(6):659-673. doi: 10.1530/eje-07-0896
11. Wang TS, Goffredo P, Sosa JA, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: An over-treated malignancy? *World J Surg*. 2014;38(9): 2297-2303. doi: 10.1007/s00268-014-2602-3
12. Greene FL, Sobin LH. The tnm system: Our language for cancer care. *J Surg Oncol*. 2002;80(3):119-120. doi: 10.1002/jso.10114
13. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Rumyantsev PO, Il'in AA, Rumyantseva UV, Saenko VA. Rak shchitovidnoi zhelezy. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).]
14. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004.
15. Nasir A, Chaudhry AZ, Gillespie J, Kaiser HE. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and prognostic review. *In Vivo*. 2000;14 (2):367-376.
16. Шулутко А.М., Семиков В.И., Грязнов С.Е., и др. Клиническое значение, диагностика и лечение дифференцированной микрокарциномы ЩЖ. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – №12 – С.1–15. [Shulutko AM, Semikov VI, Gryaznov SE, at al. Klinicheskoe znachenie, diagnostika i lechenie differentsirovannoi mikrokartsinomy ShchZh. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2007;12:1-15. (In Russ).]
17. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: A surgical perspective. *Cancer Treatment Rev*. 2005;31(6): 423-438. doi: 10.1016/j.ctrv.2005.04.009
18. Karatzas T, Vasileiadis I, Kapetanakis S, et al. Risk factors contributing to the difference in prognosis for papillary versus micropapillary thyroid carcinoma. *Am J Surg*. 2013; 206(4):586-593. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.02.008
19. Kucuk NO, Tari P, Tokmak E, et al. Treatment for microcarcinoma of the thyroid??? Clinical experience. *Clin Nucl Med*. 2007;32(4): 279-281. doi: 10.1097/01.rlu.0000257272.90126.3d
20. Schönberger J, Marienhagen J, Agha A, et al. Papillary microcarcinoma and papillary cancer of the thyroid £1 cm. *Nuklearmedizin*. 2007. doi: 10.1160/nukmed-0059
21. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. Thyroid Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:1228-1274.
22. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic" — screening and overdiagnosis. *New Engl J Med*. 2014; 371(19):1765-1767. doi: 10.1056/NEJMp1409841
23. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the united states: The role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid*. 2014;24(3):472-479. doi: 10.1089/thy.2013.0257
24. Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, et al. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the united states is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid*. 2011;21(3):231-236. doi: 10.1089/thy.2010.0137
25. Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the united states by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009; 18(3):784-791. doi: 10.1158/1055-9965.epi-08-0960
26. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the united states, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295(18):2164. doi: 10.1001/jama.295.18.2164
27. Akslen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2000;88(8):1902-1908. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000415)88:8<1902::aid-cncr20>3.0.co;2-y
28. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11): 1167-1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110
29. 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;89(11):5362-5368. doi: 10.1210/jc.2003-032004
30. 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;150(2):105-112. doi: 10.1530/eje.0.1500105
31. Wenig BM, Thompson LDR, Adair CF, et al. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type. *Cancer*. 1998;82(4):740-753. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19980215)82:4<740::aid-cncr18>3.0.co;2-y
32. Ardito G, Revelli L, Giustozzi E, et al. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2013;38(1):25-28. doi: 10.1097/RLU.0b013e318279bc65
33. Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups. *J Surg Oncol*. 2006. 94; 8:683-691. PMID: 17131422
34. Диагностика и лечение дифференцированного РЩЖ. Нац. клин. реком., принятые на XI Рос. онкол. конгр. и IV Всерос. тиреоидол. конгр. – М.: Никомед; 2007. [Diagnostika i lechenie differentsirovannogo RShchZh. Nats. klin. rekom., prinyatye na XI Ros. onkol. kongr. i IV Vseros. tireoidol. kongr. – Moscow: Nikomed; 2007. (In Russ).]
35. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110
36. Morrison S, Suh H, Hodin R. The surgical management of thyroid cancer. *Rambam Maimonides Medical Journal*. 2014;5(2):e0008. doi: 10.5041/rmmj.10142
37. Takami H, Ito Y, Okamoto T, et al. Revisiting the guidelines issued by the japanese society of thyroid surgeons and japan association of endocrine surgeons: A gradual move towards consensus between japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2014;38(8):2002-2010. doi: 10.1007/s00268-014-2498-y
38. Zafon C, Baena JA, Castellví J, et al. Differences in the form of presentation between papillary microcarcinomas and papillary

carcinomas of larger size. *J Thyroid Res.* 2011;2011:1-5. doi: 10.4061/2011/639156
39. Lee KJ, Cho YJ, Kim JG, et al. How many contralateral papillary thyroid carcinomas can be missed? *World J Surg.* 2013;37(4): 780-785. doi: 10.1007/s00268-013-1913-0
40. Pelizzo MR, Merante Boschin I, Toniato A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma. Long-term outcome in 587 cases compared with published data. *Minerva Chir.* 2007; 62(5):315-325.
41. George H, Sakorafas S, Giotakis J, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A surgical perspective Cancer Treatment Reviews October 2005:423-438.
42. Li Z, Qu XC, Cheng B. The characteristics of papillary thyroid cancer lymph node metastasis and the clinical significance of central region cervical lymph node dissection. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2008; 46(18):1407-1409.
43. Caliskan M, Park JH, Jeong JS, et al. Role of prophylactic ipsilateral central compartment lymph node dissection in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrin J.* 2012;59(4):305-311. doi: 10.1507/endocrj.EJ11-0366
44. Hyun SM, Song HY, Kim SY, et al. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;19(2):591-596. doi: 10.1245/s10434-011-1995-6
45. Kim B-Y, Jung C-H, Kim J-W, et al. Impact of clinicopathologic factors on subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Yonsei Medical Journal.* 2012;53(5):924. doi: 10.3349/ymj.2012.53.5.924
46. Zeng R-C, Li Q, Lin K-L, et al. Predicting the factors of lateral lymph node metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid in eastern china. *Clin Translati Oncol.* 2012;14(11): 842-847. doi: 10.1007/s12094-012-0875-2
47. Zhang L, Wei W-J, Ji Q-H, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1250-1257. doi: 10.1210/jc.2011-1546
48. Zhou Y-L, Gao E-L, Zhang W, et al. Factors predictive of papillary thyroid micro-carcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis: A retrospective study. *World J Surg Oncol.* 2012;10(1):67. doi: 10.1186/1477-7819-10-67
49. Lee YS, Lim H, Chang H-S, et al. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean Med Sci.* 2014;29(5):676. doi: 10.3346/jkms.2014.29.5.676
50. Chéreau N, Buffet C, Trésallet C, et al. Does extracapsular extension impact the prognosis of papillary thyroid microcarcinoma? *Ann Surg Oncology.* 2014;21(5):1659-1664. doi: 10.1245/s10434-013-3447-y
51. Page C, Biet A, Boute P, et al. 'Aggressive papillary' thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2009;266(12):1959-1963. doi: 10.1007/s00405-009-0952-5
52. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2012. doi: 10.1530/eje-12-0105
53. Riss JC, Peyrottes I, Chamorey E, et al. Prognostic impact of tumour multifocality in thyroid papillary microcarcinoma based on a series of 160 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol, Head and Neck Dis.* 2012;129(4):175-178. doi: 10.1016/j.anorl.2011.11.003
54. Dralle H, Machens A. Primary surgery for differentiated thyroid cancer in the new millennium. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35(6 Suppl): 10-15.
55. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: How should it be treated? *World J Surgery.* 2004;28(11):1115-1121. doi: 10.1007/s00268-004-7644-5
56. Lee J, Park JH, Lee C-R, et al. Long-term outcomes of total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid microcarcinoma: Comparative analysis after propensity score matching. *Thyroid.* 2013;23(11):1408-1415. doi: 10.1089/thy.2012.0463
57. Pacini F. Management of papillary thyroid microcarcinoma: Primum non nocere! *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1391-1393. doi: 10.1210/jc.2013-1634
58. Kim MJ, Kim E-K, Kim BM, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirate washouts: The criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer. *Clin Endocrinol.* 2009; 70(1):145-151. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03297.x
59. Lin J-D, Lin K-J, Chao T-C, et al. Therapeutic outcomes of papillary thyroid carcinomas with tumors more advanced than t1n0m0. *Radiother Oncol.* 2008;89(1):97-104. doi: 10.1016/j.radonc.2008.05.011
60. Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: Probability of survival and its predicting factors. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals.* 2007;22(2):250-255. doi: 10.1089/cbr.2006.313
61. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1447-1463. doi: 10.1210/jcem.86.4.7407
62. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, et al. A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3668-3676. doi: 10.1210/jc.2003-031167
63. Mallick U, Harmer C, Hackshaw A, et al. Iodine or not (ion) for low-risk differentiated thyroid cancer: The next uk national cancer research network randomised trial following hilo. *Clin Oncol.* 2012;24(3):159-161. doi: 10.1016/j.clon.2012.01.001
64. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Differentiated thyroid cancer: long-term impact of initial therapy. *Trans. of the Am Clin Climatol Assoc.* 1994;106:151-170.
65. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: A retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(3):714-720. doi: 10.1210/jcem.75.3.1517360
66. Taylor T. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med.* 1998; 129(8):622. doi: 10.7326/0003-4819-129-8-199810150-00007
67. Gallicchio R, Giacomobono S, Capacchione D, et al. Should patients with remnants from thyroid microcarcinoma really not be treated with iodine-131 ablation? *Endocrine.* 2013;44(2):426-433. doi: 10.1007/s12020-013-9935-9
68. Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, et al. Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: Relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(3):513-519. doi: 10.1210/jcem-51-3-513

 © "Клиническая и экспериментальная тиреоидология", 2015

69. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):878-884. doi: 10.1210/jc.2005-2064
70. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med*. 2006;47(4):648-654.
71. Rosario PW, Borges MaR, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with ^{131}I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med*. 2008;49(11):1776-1782. doi: 10.2967/jnumed.108.050591
72. Tala Jury HP, Castagna MG, Fioravanti C, et al. Lack of association between urinary iodine excretion and successful thyroid ablation in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):230-237. doi: 10.1210/jc.2009-1624
73. Ma C, Xie J, Liu W, et al. Recombinant human thyrotropin (rhtsh) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. 2010. doi: 10.1002/14651858.cd008302
74. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *New Engl J Med*. 2012;366(18):1674-1685. doi: 10.1056/NEJMoa1109589
75. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *New Engl J Med*. 2012;366(18):1663-1673. doi: 10.1056/NEJMoa1108586
76. Iorcansky S, Herzovich V, Qualey RR, et al. Serum thyrotropin (tsh) levels after recombinant human tsh injections in children and teenagers with papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6553-6555. doi: 10.1210/jc.2005-1550
77. Luster M, Handkiewicz-Junak D, Grossi A, et al. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: A multicenter retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3948-3953. doi: 10.1210/jc.2009-0593
78. Maxon HR, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19(3):685-718.
79. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1587-1591.
80. Pacini F. Post-surgical use of radioiodine (131i) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: A consensus report. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(5):651-659. doi: 10.1530/eje.1.02014
81. Randolph GW, Daniels GH. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2002;12(11):989-996. doi: 10.1089/105072502320908321
82. Giovanella L, Maffioli M, Ceriani L, et al. Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chemistry Labor Med*. 2009;47(8). doi: 10.1515/cclm.2009.216
83. Malandrino P, Latina A, Marescalco S, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1703-1709. doi: 10.1210/jc.2010-2695
84. Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, Belardini V, et al. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(8):e219-223. doi: 10.3275/7571.
85. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: A prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(5):1352-1359. doi: 10.1210/jc.2010-2708
86. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhtsh)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhtsh-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):76-81. doi: 10.1210/jc.2007-1404
87. Crocetti U, Durante C, Attard M, et al. Predictive value of recombinant human tsh stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid*. 2008;18(10):1049-1053. doi: 10.1089/thy.2008.0160
88. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5047-5057. doi: 10.1210/jc.2005-0492
89. Klubo-Gwiezdzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, et al. Does an undetectable rhtsh-stimulated tg level 12 months after initial treatment of thyroid cancer indicate remission? *Clin Endocrinol*. 2011;74(1):111-117. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03898.x
90. Pacini F, Mariotti S, Formica N, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: Incidence and relationship with tumour outcome. *Eur J Endocrinol*. 1988;119(3):373-380. doi: 10.1530/acta.0.1190373
91. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: Prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4): 1121-1127. doi: 10.1210/jcem.83.4.4683
92. Chiovato L. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*. 2003; 139(5_Part_1):346. doi: 10.7326/0003-4819-139-5_Part_1-200309020-00010
93. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4683-4689. doi: 10.1210/jc.2008-0962
94. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines taskforce. *Thyroid*. 2006;16(2):109-142. doi: 10.1089/thy.2006.16.109
95. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid*. 2011;21(7):707-716. doi: 10.1089/thy.2010.0355
96. Durante C, Montesano T, Attard M, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: Is there a role for serum

thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8):2748-2753. doi: 10.1210/jc.2012-1123

97. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2610-2615. doi: 10.1210/jc.2006-2566
98. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16(12):1229-1242. doi: 10.1089/thy.2006.16.122
99. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(10):4576-4583. doi: 10.1210/jc.2010-0161
100. Румянцев П.О., Коренев С.В., Румянцева У.В. Современные принципы терапии левотироксином после операции у больных высокодифференцированным РЩЖ. // Опухоли головы и шеи. – 2013. – №2 – С.5–8. [Rumyantsev PO, Korenev SV, Rumyantseva UV. Sovremennye printsipy terapii levotiroksinom posle operatsii u bol'nykh vysokodifferentsirovannym RShchZh. *Opukholi golovy i shei*. 2013;2:5-8. (In Russ.)]

Смирнова Вера Александровна – аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова". **Семкина Галина Викторовна** – аспирант ФГБУ "Эндокринологический научный центр". **Платонова Надежда Михайловна** – д.м.н., главный научный сотрудник отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ "Эндокринологический научный центр", доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова". **Ванушко Владимир Эдуардович** – д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ "Эндокринологический научный центр".

Для корреспонденции: Смирнова Вера Александровна –VeraF246@gmail.com

© "Клиническая и экспериментальная тиреоидология", 2015