

Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год

**Бельцевич Д.Г.^{1*}, Ванушко В.Э.¹, Румянцев П.О.¹, Мельниченко Г.А.^{1,2},
Кузнецов Н.С.¹, Абросимов А.Ю.¹, Поляков В.Г.³, Мудунов А.М.³,
Подвизников С.О.⁴, Романов И.С.^{3,5}, Поляков А.П.⁶, Слепцов И.В.^{7,8},
Черников Р.А.⁸, Воробьев С.Л.⁸, Фадеев В.В.²**

¹ ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова”, Москва, Россия

³ ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФУВ “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова”, Москва, Россия

⁶ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский радиологический центр” Минздрава России, Москва, Россия

⁷ ФГБУ “Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, Россия

⁸ ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В представленных клинических рекомендациях обсуждаются современные подходы к диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Изменения в настоящей редакции клинических рекомендаций касаются показаний к пункционной биопсии, скринингового определения концентрации кальцитонина, унификации заключений цитологического исследования, новых подходов к послеоперационной динамической стратификации риска рецидива, показаний к супрессивной и заместительной терапии, таргетной терапии йоднегативных форм дифференцированного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, ДРЩЖ, тонкоигольная аспирационная биопсия, ТАБ, скрининг, кальцитонин, цитология, супрессивная терапия, заместительная терапия, таргетная терапия, радиоiod-резистентность.

2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment

**Dmitriy G. Beltsevich^{1*}, Vladimir E. Vanushko¹, Pavel O. Rumyantsev¹,
Galina A. Melnichenko^{1,2}, Nikolay S. Kuznetsov¹, Aleksandr Y. Abrosimov¹,
Vladimir G. Polyakov³, Ali M. Mudunov³, Sergey O. Podvyaznikov⁴,
Ilya S. Romanov^{3,5}, Andrey P. Polyakov⁶, Ilya V. Sleptsov^{7,8},
Roman A. Chernikov⁸, Sergey L. Vorobyov⁸, Valentin V. Fadeyev²**

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁵ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

⁶ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

⁷ National Medical Surgery Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

⁸ Saint-Petersburg Multiprofile Medical Center, Saint Petersburg, Russia

The Russian clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer is dedicated to the management of patients with differentiated thyroid cancer. The guideline modifications 2016 include the following matters: indication for fine-needle aspiration biopsy, calcitonin screening, standards for biopsy results, new positions of postoperative risk stratification, indication for suppressive therapy and thyroid replacement therapy, targeted therapy in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer.

Key words: differentiated thyroid cancer, fine-needle aspiration, FNAB, FNA, screening, calcitonin, cytology, suppressive therapy, thyroid replacement therapy, targeted therapy, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer.

Список сокращений

АТ-ТГ	– антитела к тиреоглобулину
ВДРЩЖ	– высокодифференцированный рак щитовидной железы
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МРЩЖ	– медуллярный рак щитовидной железы
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РЙТ	– радиоiodтерапия
РЩЖ	– рак щитовидной железы
СВТ	– скintiграфия всего тела
ТАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГ	– тиреоглобулин
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
¹⁸ ФДГ-ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой
ЦЛАЭ	– центральная лимфаденэктомия
ЩЖ	– щитовидная железа

Цель рекомендаций

Цель настоящих рекомендаций – суммировать мнения экспертов по ключевым и наиболее принципиальным аспектам диагностики и лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) применительно к клинической практике.

Основные отличия этого документа от предыдущей версии 2007 г.:

- изменение и уточнение показаний к пункционной биопсии;
- скрининговое определение концентрации кальцитонина во всех случаях узлового зоба;

- унификация заключений цитологического исследования;
- динамическая стратификация риска при послеоперационном ведении пациентов в зависимости от ответа на лечение;
- изменение показаний к терапии радиоактивным йодом, супрессивной и заместительной терапии левотироксином;
- рекомендации по таргетной терапии йоднегативных форм ВДРЩЖ.

Ограничения рекомендаций

Представленные рекомендации не претендуют на систематическое изложение всех аспектов диагностики и лечения дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ) у взрослых и не призваны заменить руководства по различным медицинским дисциплинам. В реальной клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, в связи с чем окончательное решение в отношении конкретного пациента и ответственность за него возлагаются на лечащего врача.

Диагностика

Первичная диагностика

Подавляющее большинство наблюдений РЩЖ выявляют при обследовании пациентов по поводу узлового зоба. Меньшая часть случаев диагностируется в связи с отягощенным личным или семейным анамнезом, изменением голоса, обнаружением увеличенных шейных лимфоузлов или отдаленных метастазов.

Рекомендация 1. Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация щитовидной железы (ЩЖ) и регионарных лимфоузлов, предварительная оценка голосовой функции, сбор анамнеза для ис-

ключения факторов риска принадлежности к группе риска развития агрессивных форм РЩЖ [3–10], среди которых:

- семейный анамнез РЩЖ;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- дисфагия, дисфония;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ);
- операции по поводу РЩЖ в анамнезе.

Лабораторная диагностика

Рекомендация 2. При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показано определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) и кальцитонина в крови. Оценка базальной концентрации кальцитонина в крови значительно превосходит тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) в диагностике медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ). Это исследование может повлиять на показания к ТАБ, поэтому должно проводиться на первичном этапе обследования [11–15].

Рекомендация 3. Концентрацию кальцитонина необходимо оценивать с учетом гендерных различий верхней границы референсных значений (женщины – до 5 пг/мл, мужчины – до 12 пг/мл) [11–15]. При превышении уровня базального кальцитонина дальнейшие диагностические и лечебные шаги в отношении МРЩЖ рассматриваются в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению МРЩЖ 2012 г. [16].

Рекомендация 4. Дооперационное определение концентрации тиреоглобулина (ТГ) нецелесообразно, так как на этом этапе показатель не является маркером РЩЖ [17–19].

Ультразвуковое исследование

Несмотря на высокую разрешающую способность, ультразвуковое исследование (УЗИ) не следует использовать в популяции в качестве метода скрининга РЩЖ в связи с низкой эффективностью как с клинической, так и с финансовой позиции: метод выявляет большое число случаев узлового коллоидного зоба, который, как правило, не имеет клинического значения и не требует какого-либо лечения.

Раннее выявление микрокарцином (опухоли менее 1 см) не оказывает влияния на прогноз общей и безрецидивной выживаемости больных.

Основная роль УЗИ при ВДРЩЖ – уточнение показаний к ТАБ, навигация при ее выполнении, оценка местной распространенности процесса и состояния лимфоузлов для определения оптимального объема оперативного вмешательства [20–22].

Рекомендация 5. Показаниями к УЗИ являются:

- пальпируемое образование на шее;
- увеличенные шейные лимфоузлы;
- семейный анамнез РЩЖ;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- паралич голосовой складки;
- симптомы дисфагии;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой (¹⁸ФДГ-ПЭТ);
- операции по поводу РЩЖ в анамнезе.

Рекомендация 6. Протокол УЗИ ЩЖ включает определение размеров, локализации, ультразвуковых характеристик опухоли. Подозрительными признаками являются (оценивают только в солидных узлах или в солидных участках узлов) [23–30]:

- гипоэхогенная солидная структура;
- неровный, нечеткий или полициклический контур;
- точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);
- преобладание высоты узла над шириной (“выше/чем/шире”).

Рекомендация 7. Протокол УЗИ регионарных лимфоузлов должен включать оценку следующих параметров [31–33]:

- размер (необходимо оценивать диаметр или переднезадний размер, а не длину. Для всех шейных лимфоузлов, кроме II уровня фасциально-клетчаточного пространства шеи (поднижнечелюстная зона), наибольший размер не более 0,6 см, для II уровня – не более 0,8 см);
- соотношение длинной и короткой осей;
- наличие/отсутствие ворот;
- кистозные изменения;
- точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);

- характер васкуляризации (ворота или весь лимфоузел);

- повышение эхогенности лимфоузла (сходство с нормальной тканью ЩЖ).

Наиболее специфичными признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение лимфоузла, являются микрокальцинаты, кистозный компонент, периферическая васкуляризация, сходство ткани лимфоузла с тканью ЩЖ; менее специфичными – увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот.

Рекомендация 8. При наличии подозрительных ультразвуковых признаков в задачу УЗИ входит оценка подвижности голосовых складок (зависит от анатомического строения гортани).

Рекомендация 9. При ВДРЩЖ или подозрении на него независимо от субъективной оценки голосовой функции на дооперационном этапе показано проведение ларингоскопии.

Тонкоигольная аспирационная биопсия

ТАБ является основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ и лимфатических узлов.

Рекомендация 10. ТАБ необходимо проводить под ультразвуковым контролем.

ТАБ может выполнять врач любой специальности, владеющий методикой ее проведения (эндокринолог, эндокринный хирург, онколог, врач лучевой диагностики).

Рекомендация 11. Показания для проведения ТАБ [31–37]:

- узловые образования ЩЖ, равные или превышающие 1 см в диаметре;

- узловые образования менее 1 см, если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ, при наличии следующих факторов:

- концентрация базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл;
- наличие увеличенных регионарных лимфоузлов;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- семейный анамнез РЩЖ;
- паралич голосовой складки;

- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ;

- пациенты моложе 20 лет;

- изменение ультразвуковой структуры доброкачественных узлов ЩЖ в процессе динамического наблюдения.

При образованиях менее 1 см, если пациент не относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ, проведение ТАБ нецелесообразно независимо от ультразвуковых характеристик.

Рекомендация 12. При получении доброкачественного цитологического заключения из узла с явными подозрительными ультразвуковыми признаками ТАБ необходимо повторить в ближайшее время.

Рекомендация 13. При обнаружении измененных регионарных лимфоузлов показана их прицельная ТАБ, диагностическая точность которой повышается при исследовании смыва из иглы на ТГ или кальцитонин в зависимости от предполагаемой морфологической формы РЩЖ.

Цитологическое исследование

Рекомендация 14. Рекомендовано использование шести стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009) [38, 39]:

- I категория – **неинформативная пункция**;

- II категория – **доброкачественное образование** (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический аутоиммунный тиреоидит, подострый тиреоидит);

- III категория – **атипия неопределенного значения** (сложная для интерпретации пункция с подозрением на опухолевое поражение);

- IV категория – **фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию**;

- V категория – **подозрение на злокачественную опухоль** (подозрение на папиллярный рак, подозрение на медуллярный рак, подозрение на метастатическую карциному, подозрение на лимфому);

- VI категория – **злокачественная опухоль** (папиллярный рак, низкодифференци-

рованный рак, медуллярный рак, анапластический рак).

Заключения, содержащие только описательную часть, а также заключения без конкретного цитологического диагноза неинформативны. В этих ситуациях необходимо проконсультировать готовые цитологические препараты у опытного морфолога или повторить ТАБ в специализированном лечебном учреждении.

Молекулярно-генетическое исследование

Для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ в рамках цитологического заключения III, IV и V групп по Bethesda Thyroid Classification (2009) может быть полезным генетическое тестирование на BRAF и другие маркеры (RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR-γ, TERT и др.). На сегодняшний день возможности этого метода ограничены и требуют дальнейшего накопления данных [40–45].

Компьютерная томография

Рекомендация 15. Компьютерная томография (КТ) шеи и грудной клетки с контрастированием показана [46–53]:

- при неподвижной опухоли;
- симптомах экстратиреоидного распространения опухоли (дисфония, дисфагия, диспноэ);
- размере опухоли Т3–Т4;
- подозрении при УЗИ на экстратиреоидное распространение опухоли;
- выявлении при УЗИ измененных регионарных лимфоузлов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и ¹⁸ФДГ-ПЭТ применяют для диагностики метастазов по индивидуальным показаниям. При шейно-грудной локализации метастатического процесса эти методы значительно уступают диагностическому комплексу УЗИ + ТАБ + КТ.

Лечение

Хирургическое лечение (54–68)

Рекомендация 16. Лечение и наблюдение пациентов с ВДРЩЖ должны проводиться в специализированных медицинских учреждениях, обладающих полноценным

арсеналом средств диагностики и опытом лечения ВДРЩЖ.

Рекомендация 17. Показанием к хирургическому лечению при ВДРЩЖ являются IV, V и VI категории цитологического заключения по современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009). При III категории (атипия неясного значения) необходима повторная пункция, по результатам которой уточняются степень риска злокачественности узла и показания к оперативному лечению.

Рекомендация 18. Показания к оперативному лечению при III и IV категориях цитологического заключения могут обсуждаться в индивидуальном порядке с пациентом в рамках применения молекулярно-генетических панелей, дающих дополнительную информацию о риске ВДРЩЖ. Тем не менее в связи с крайне ограниченным опытом таких исследований в России группа экспертов на момент публикации этого документа не высказывает мнения ни “за”, ни “против”.

Рекомендация 19. Первичный объем оперативного лечения при заключениях, в разной степени подозрительных в отношении ВДРЩЖ (III–V категории), зависит от тактики, принятой в конкретном специализированном учреждении. Основопологающим является окончательный объем оперативного лечения по результатам планового гистологического исследования.

Применение срочного интраоперационного морфологического исследования при III и IV категории цитологического заключения не является обязательным, так как обладает низкой чувствительностью в диагностике ВДРЩЖ, а при V и VI категории не показано. Современные технологии позволяют получить результаты планового исследования в сроки, когда повторное вмешательство может быть осуществлено вне формирования рубцового процесса.

Рекомендация 20. При опухоли более 4 см или при опухоли с выраженной экстратиреоидной инвазией (клинически Т4), клинически выраженными метастазами (сN1) или отдаленными метастазами (M1) первичное лечение – тиреоидэктомия с максимальной хирургической аблацией опухолевой ткани в пределах возможных противопоказаний.

Рекомендация 21. При опухоли от 1 до 4 см без экстрагиреоидной инвазии (определяемой клинически или по данным УЗИ) и/или метастатических лимфоузлов (сN0) возможна как тиреоидэктомия, так и гемитиреоидэктомия.

Гемитиреоидэктомия – адекватный объем операции у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЦЖ) группы низкого риска (без семейного анамнеза РЦЖ и облучения головы и шеи). Возможный выбор тиреоидэктомии связан с решением о послеоперационной радиойодтерапии (РЙТ) и упрощенным наблюдением или предпочтениями пациента.

Хирургическое вмешательство на лимфоузлах шеи (69–96)

Рекомендация 22. Удаление лимфатических узлов центральной зоны (VI уровень) показано, если по данным дооперационного обследования есть подозрение на наличие метастазов в этой зоне (сN1) или они выявлены интраоперационно.

Рекомендация 23. Профилактическая центральная лимфаденэктомия (ЦЛАЭ) (VI уровень, ипси- или билатеральная) показана:

- при распространенной форме первичной опухоли (Т3 или Т4);
- дооперационно верифицированных метастазах в лимфоузлах боковой клетчатки шеи (сN1b).

Профилактическая ЦЛАЭ при размере опухоли менее 2 см увеличивает частоту осложнений, не оказывая влияния на летальность, однако снижает число рецидивов и повторных вмешательств (частота микрометастазирования в центральной клетчатке составляет 25–30%). Большинство экспертов высказываются против этой процедуры. Часть экспертов высказываются за проведение аблационной РЙТ пациентам моложе 50 лет, с учетом высокой частоты микрометастазирования. Однако, с другой стороны, лечебная необходимость РЙТ при T1N0M0 сомнительна, и в большинстве случаев применение радиоактивного йода не показано.

Существует проблема неточности послеоперационного определения стадии N в условиях невыполненной ЦЛАЭ. В данной

ситуации решение о проведении РЙТ в аблационном режиме или при вираже ТГ может быть принято индивидуально.

Рекомендация 24. Удаление клетчатки II–V уровней фасциально-клетчаточного пространства шеи выполняются только при доказанном метастатическом поражении лимфоузлов этих зон по результатам ТАБ. Селективное удаление метастатических лимфоузлов вне футлярно-фасциального блока не рекомендовано.

Послеоперационная стратификация риска рецидива ВДРЦЖ

Стадирование послеоперационного риска ВДРЦЖ по классификации AJCC/UICC TNM в настоящий момент не удовлетворяет современным требованиям планирования дальнейших лечебных методов и наблюдения [97–108].

Классификация AJCC/UICC TNM не учитывает:

- гистологический вариант опухоли;
- размер и локализацию шейных и отдаленных метастазов;
- функциональный статус метастазов (¹³¹I- или ФДГ-ПЭТ-позитивны);
- эффективность лечения (статус хирургической резекции, накопление ¹³¹I);
- результаты молекулярного тестирования (*BRAFV600E*, *TERT*, *TP53* и др.);
- послеоперационную концентрацию ТГ.

Современные принципы стадирования послеоперационного риска основаны на рекомендациях ATA 2009 в модификации ATA 2015. Выделяют три группы: высокого, промежуточного и низкого риска [1, 2].

Группа низкого риска

- ПРЦЖ (со всеми перечисленными ниже признаками):
 - без локорегионарных или отдаленных метастазов;
 - удалена макроскопически вся опухольная ткань;
 - отсутствие экстрагиреоидной инвазии;
 - отсутствие сосудистой инвазии;
 - неагрессивный гистологический вариант;

– отсутствие метастатических очагов по данным первой сцинтиграфии с ^{131}I .

- cN0 или pN1 при поражении не более 5 лимфоузлов, микрометастазы (<0,2 см в наибольшем измерении).

- Интратиреоидный, высококодифференцированный фолликулярный РЩЖ с капсулярной инвазией или без нее и минимальной сосудистой инвазией (<4 очагов).

- Интратиреоидная папиллярная микрокарцинома, унифокальная или мультифокальная, независимо от мутации *BRAFV600E*.

Группа промежуточного риска

- Агрессивный гистологический вариант.

- Интратиреоидный папиллярный рак <4 см при наличии мутации *BRAFV600E*.

- cN1 или pN1 при поражении более 5 лимфоузлов, макрометастазы (<3,0 см в наибольшем измерении).

- Микроскопическая экстратиреоидная инвазия.

- Папиллярный рак с сосудистой инвазией.

- Мультифокальная папиллярная микрокарцинома с микроскопической экстратиреоидной инвазией и мутацией *BRAFV600E*.

- Наличие метастатических очагов на шее, накапливающих радиоактивный йод по данным первой сцинтиграфии с ^{131}I .

Группа высокого риска

- Резидуальная опухоль.

- Опухоль при сочетании индуцирующих агрессивное течение мутаций (*TERT* ± *BRAF*).

- pN1 с любым метастатическим лимфоузлом >3 см в наибольшем измерении.

- Макроскопическая экстратиреоидная инвазия.

- Широко инвазивный фолликулярный рак (>4 очагов).

- Доказанные отдаленные метастазы.

- Высокая концентрация ТГ, характерная для отдаленных метастазов.

Рекомендация 25. После выполнения органосохраняющих операций в случаях, когда по результатам стратификации риска рецидива пациент относится к группе промежуточного или высокого риска, показано выполнение окончательной тиреоидэктомии для последующего применения радиоактивного йода.

Терапия радиоактивным йодом

РЙТ проводится на фоне двухнедельной диеты с низким содержанием йода. Для РЙТ требуется высокая концентрация ТТГ крови (выше 30 мЕд/л). Последняя может достигаться путем эндогенной стимуляции при отмене левотироксина на 4 нед или введения рекомбинантного человеческого ТТГ [1, 2, 109–112].

Рекомендация 26. С целью подготовки к РЙТ необходимо отменить левотироксин за 4 нед до процедуры. Целевые значения ТТГ для проведения РЙТ – выше 30 мЕд/л, хотя оптимальная концентрация ТТГ до сих пор не определена.

Применение рекомбинантного человеческого ТТГ для подготовки к РЙТ может рассматриваться [111, 113–133]:

- у пациентов группы низкого и промежуточного риска (Т1–Т3, N0/Nx/N1a, M0) с целью обеспечения лучшего качества жизни без значительной разницы в отдаленных результатах;

- пациентов группы промежуточного риска с обширным поражением регионарных лимфоузлов в качестве альтернативы отмене левотироксина;

- пациентов группы высокого риска (повышение концентрации ТТГ в течение нескольких недель после отмены левотироксина может привести к прогрессии заболевания);

- пациентов любой группы риска в случае, если гипотиреоз может привести к декомпенсации сопутствующих соматических или психических заболеваний.

РЙТ позволяет уничтожить остатки тиреоидной ткани и накапливающие радиоактивный йод очаги опухоли. Оказывает положительное влияние на общую и безрецидивную выживаемость в группе промежуточного и высокого риска. Сцинтиграфия всего тела (СВТ), проведенная после РЙТ, позволяет выявлять метастазы ВДРЩЖ.

Рекомендация 27. В связи с отсутствием влияния на показатели смертности РЙТ в группе низкого риска не показана.

Рекомендация 28. РЙТ показана больным группы промежуточного и высокого риска, так как достоверно уменьшает вероят-

ность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость, но может отличаться режимом дозирования и кратностью выполнения. В группе промежуточного риска выполняется радиоiodабляция активностью 30 мКи. В группе высокого риска выполняется РИТ активностями от 30 до 150 мКи [1].

Послеоперационное ведение пациентов

Динамическая стратификация риска

Принадлежность пациента к определенной группе риска не является постоянной и должна подлежать динамической переоценке в зависимости от ответа на проведенное лечение. Это позволяет индивидуализировать динамическое наблюдение, снизить финансовые затраты и своевременно выявить структурный рецидив заболевания, тем самым оказав положительное влияние на прогноз заболевания.

Динамическая стратификация риска позволяет разделить пациентов на следующие четыре основные группы по результатам проведенного лечения [1, 2, 68, 134–137].

I. Биохимическая ремиссия (вероятность рецидива составляет 1–4%):

- отрицательные данные УЗИ, СВТ, КТ;
- нестимулированный ТГ менее 0,2 нг/мл;
- стимулированный ТГ менее 1,0 нг/мл.

II. Биохимический рецидив:

- отрицательные данные УЗИ, СВТ, КТ;
- нестимулированный ТГ более 1,0 нг/мл;
- стимулированный ТГ более 10 нг/мл;
- вираж антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

В данной группе приблизительно у 30% больных происходит спонтанное снижение биохимических показателей, у 20% – ремиссия после дополнительного лечения (РИТ), у 20% выявляют структурный рецидив. Смертность, связанная с РЩЖ, <1%.

При сохранении стабильной концентрации ТГ или ее снижении в большинстве случаев проводят наблюдение, при отсутствии специфических противопоказаний предпочтительна супрессия уровня ТТГ. При росте ТГ или вираже АТ-ТГ рекомендуется активное обследование и проведение дополнительных лечебных опций (РИТ).

В качестве промежуточной группы между пациентами с биохимической ремиссией и биохимическим рецидивом выделена группа с неопределенным опухолевым статусом.

III. Неопределенный опухолевый статус:

- отрицательные или неспецифические данные УЗИ, СВТ, КТ;
- концентрация ТГ без стимуляции составляет более 0,2, но менее 1,0 нг/мл;
- концентрация ТГ после стимуляции составляет более 1,0, но менее 10 нг/мл;
- титр АТ-ТГ стабильный или снижается.

Неспецифические изменения могут быть стабильны или исчезнуть, вероятность структурного рецидива оценивается несколько меньше, чем в группе биохимического рецидива (15–20%), специфическая смертность <1%. В большинстве случаев необходимо продолжить наблюдение (визуализация, ТГ). При подозрительных изменениях прибегнуть к дополнительной визуализации и биопсии.

IV. Структурный рецидив:

- структурные или функциональные признаки опухоли при любом уровне ТГ и/или АТ-ТГ.

Прогноз: около 50–60% пациентов сохраняют персистенцию, несмотря на дополнительное лечение. Смертность, связанная с РЩЖ, при шейных метастазах составляет 11%, при отдаленных – 50%. Выбор лечебной тактики зависит от размера, локализации, объема поражения, скорости роста, захвата ¹³¹I или ¹⁸FДГ, гистологического варианта опухоли.

Терапия левотироксином

Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов направлена на коррекцию послеоперационного гипотиреоза, супрессивная – на подавление ТТГ-зависимого роста остаточных опухолевых клеток. Препаратом выбора является левотироксин [1, 2, 138–152].

Рекомендация 29. В группе низкого риска и биохимической ремиссии проведение супрессивной терапии левотироксином не показано. Необходимо проведение заместительной терапии.

Рекомендация 30. В группах промежуточного риска, биохимического рецидива и неопределенного опухолевого статуса проводится:

- супрессивная терапия в большинстве наблюдений, за исключением перечисленных ниже рисков;
- мягкая супрессия при тахикардии и менопаузе;
- заместительная терапия в возрасте старше 60 лет, при наличии фибрилляции предсердий, остеопороза.

Рекомендация 31. В группе высокого риска и структурного рецидива показана супрессивная терапия, кроме пациентов с фибрилляцией предсердий, которым проводится мягкая супрессия.

Целевые диапазоны тиреотропного гормона в различных режимах лечения (1)

• Супрессивная терапия – **ТТГ менее 0,1 мЕд/л**, св.Т₄ не превышает верхнюю границу нормы.

- Мягкая супрессия – **ТТГ 0,1–0,5 мЕд/л**.
- Заместительная терапия – **ТТГ 0,5–2 мЕд/л**.

Рекомендация 32. Наблюдение следует проводить в течение всей жизни пациента в специализированном медицинском учреждении. Обязательной является постановка больного на онкологический учет.

Определение тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину

Наиболее высокочувствительным методом динамического наблюдения является определение ТГ – специфического высокочувствительного маркера тиреоцитов, а также клеток папиллярного и фолликулярного РЩЖ.

Присутствие в крови АТ-ТГ может стать причиной ложноотрицательного результата исследования ТГ. Определение ТГ должно осуществляться с помощью чувствительного иммунорадиометрического анализа (функциональная чувствительность 0,2 нг/мл [1, 153–195]).

После первичного лечения ТГ может обнаруживаться в крови пациентов в течение нескольких месяцев, поэтому его определе-

ние целесообразно выполнять не ранее чем через 3 мес после проведения последнего лечебного этапа.

Рекомендация 33. Послеоперационное определение ТГ и АТ-ТГ на фоне терапии левотиroxином должно проводиться каждые 6–12 мес, в группе высокого риска возможно более частое определение.

Рекомендация 34. В группе биохимической ремиссии интервал определения ТГ и АТ-ТГ на фоне терапии левотиroxином может быть изменен до 12–24 мес.

Рекомендация 35. Интервал определения ТТГ составляет не более 12 мес для всех пациентов на фоне терапии левотиroxином.

Рекомендация 36. Динамическое определение ТГ не реже 6–12 мес необходимо в группах:

- высокого риска;
- структурного рецидива;
- биохимического рецидива;
- неопределенного опухолевого статуса.

Рекомендация 37. Динамическое определение ТГ на фоне терапии левотиroxином должно проводиться:

- после органосохраняющих операций;
- после тиреоидэктомии без радиойод-аблации.

Вираз ТГ у этой категории больных требует дифференциального диагноза между ростом оставленной здоровой ткани ЩЖ и рецидивом ВДРЩЖ.

Рекомендация 38. Повторное определение стимулированного ТГ рекомендовано в группах:

- высокого риска;
- структурного рецидива;
- биохимического или неопределенного статуса рецидива;

• при снижении концентрации ТГ, спонтанном или последовавшем за проведенным лечением (контроль терапевтического эффекта).

Рекомендация 39. Повторное определение стимулированного ТГ не рекомендовано в группах:

- низкого риска;
- биохимической ремиссии.

Послеоперационное ультразвуковое исследование (70, 190, 195–202)

Рекомендация 40. После оперативного лечения УЗИ шеи проводят через 6–12 мес в зависимости от группы риска и динамики концентрации ТГ.

Рекомендация 41. При выявлении подозрительных лимфоузлов при УЗИ максимальным размером более 0,8–1,0 см проводят прицельную ТАБ, которая дополняется определением ТГ в смыве из иглы. При меньшем размере лимфоузла возможно динамическое наблюдение (если его размеры остаются стабильными и нет угрозы прорастания жизненно важных структур).

Сцинтиграфия всего тела (205–216)

Рекомендация 42. У пациентов с биохимической ремиссией после РИТ проведение плановой СВТ не показано.

Рекомендация 43. СВТ показана через 6–12 мес после РИТ у пациентов группы высокого и промежуточного риска без достижения биохимической ремиссии и с персистенцией заболевания.

Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно- эмиссионная томография (46–53, 217–228)

Рекомендация 44. КТ показана:

- при сомнениях в адекватной оценке распространенности заболевания при УЗИ;
- при подозрении на прорастание трахеи, гортани, глотки, пищевода;
- для выявления метастазов в легкие и лимфоузлы средостения у пациентов группы высокого риска с повышенной концентрацией ТГ (как правило, более 10 нг/мл) или виражом АТ-ТГ, независимо от результатов СВТ.

Рекомендация 45. МРТ головного мозга, скелета, КТ или МРТ брюшной полости показаны пациентам группы высокого риска с повышенной концентрацией ТГ (как правило, более 10 нг/мл):

- при отсутствии метастазов в легкие, лимфоузлы шеи и средостения;

• пациентам, имеющим характерные симптомы метастатического поражения органов вышеуказанных локализаций.

Рекомендация 46. ¹⁸ФДГ-ПЭТ показана пациентам группы высокого риска:

- при высокой концентрации ТГ (более 10 нг/мл) и негативных данных СВТ;
- для начального стадирования при низкодифференцированном или широко инвазивном фолликулярном раке;
- для оценки результатов лечения при радиойодрезистентных формах ВДРЦЖ.

Таргетная терапия (1, 229–237)

Рекомендация 47. Системная таргетная терапия препаратами, зарегистрированными в РФ по данным медицинским показаниям (сорафениб и ленватиниб), показана при неэффективности РИТ и доказанном прогрессировании опухоли в течение 3–12 мес согласно критериям RECIST 1.1 в случаях:

- отсутствия накопления ¹³¹I хотя бы в одном опухолевом очаге;
- прогрессирования опухоли на фоне РИТ;
- отсутствия положительного эффекта РИТ при суммарной терапевтической активности более 600 мКи.

Рекомендация 48. Выбор препарата для системной таргетной терапии осуществляется индивидуально на основе прогноза эффективности и безопасности для каждого конкретного пациента.

Рекомендация 49. В случае прогрессирования опухоли или развития угрожающей жизни токсичности на фоне применения одного препарата рекомендуется перевод пациента на прием другого препарата.

Дистанционная лучевая терапия

Рекомендация 50. Применение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) ограничено в связи с низкой чувствительностью ВДРЦЖ к данному виду лечения. Показания к применению ДЛТ ограничены случаями наличия солитарных опухолевых очагов, не накапливающих радиоактивный йод и хирургически нерезектабельных (в том числе по причине высокого риска осложнений). В качестве паллиативного лечения ДЛТ может быть применена при болевом или компрессионном

синдроме (например, при сдавлении трахеи, спинного мозга).

Рак щитовидной железы и беременность (238–242)

ВДРЩЖ в большинстве случаев является опухолью с латентной прогрессией, и его выявление во время беременности не является показанием к ее прерыванию. Беременность не является фактором, способствующим прогрессированию ВДРЩЖ. Большинство исследований свидетельствуют о том, что отдаленный прогноз ВДРЩЖ, диагностированного во время беременности, ничем не отличается от такового, выявленного в других ситуациях. Нет никаких различий в показателях летальности и персистенции ВДРЩЖ у беременных, оперированных во втором триместре до 24-й недели, и у женщин, оперированных после родов. Более того, по данным ретроспективных исследований, прогноз не ухудшается даже при проведении оперативного лечения спустя год после первичной диагностики ВДРЩЖ во время беременности.

Если при пункционной биопсии и цитологическом исследовании у беременной поставлен диагноз ВДРЩЖ, ей показано оперативное лечение, однако решение о сроках проведения операции должно быть индивидуализировано. Если принято решение о проведении оперативного вмешательства непосредственно во время беременности, для минимизации риска самопроизвольного аборта и преждевременных родов оно рекомендуется во втором триместре до 24-й недели беременности.

Существуют исследования, в которых сообщается о более высокой частоте специфических и неспецифических осложнений у женщин, перенесших операцию в период беременности, по отношению к небеременным женщинам, что потребовало более длительного пребывания в стационаре и повышенных затрат на лечение.

После тиреоидэктомии, выполненной во время беременности, заместительная терапия левотироксином показана сразу после операции в полной заместительной дозе – около 2 мкг на 1 кг массы тела. Целевые значения ТТГ на фоне заместительной терапии

левотироксином во время беременности составляют 0,1–2,5 мЕд/л.

Вопрос о планировании беременности у пациенток, получавших тот или иной вариант лечения по поводу ВДРЩЖ, решается индивидуально. В ситуации, когда лечение ограничивается оперативным вмешательством, беременность (включая использование вспомогательных репродуктивных технологий) можно планировать сразу после операции. Если лечение подразумевает РИТ, беременность может планироваться не ранее чем через год после этого варианта лечения.

Рекомендация 51. Выявление ВДРЩЖ не является показанием для прерывания беременности.

Рекомендация 52. Выявление ВДРЩЖ является показанием к оперативному лечению, сроки которого определяются индивидуально, при этом в большинстве случаев оно может быть отложено до послеродового периода.

Рекомендация 53. При ВДРЩЖ, диагностированном цитологически на ранних сроках беременности, показано динамическое УЗИ с частотой 1 раз в месяц. При прогрессирующем увеличении опухоли в размерах или появлении измененных регионарных лимфоузлов показано оперативное лечение во втором триместре беременности в сроке до 24-й недели.

Рекомендация 54. Вопрос о планировании беременности женщинами, получившими лечение по поводу ВДРЩЖ, решается индивидуально: оно возможно сразу после оперативного лечения или спустя 6 мес после РИТ. Мужчинам, прошедшим лечение радиоактивным йодом, не рекомендуют участвовать в планировании беременности в течение 120 дней (период жизни сперматозоида).

Рекомендация 55. Основным условием планирования беременности после оперативного вмешательства на ЩЖ является поддержание стойкого эутиреоза и назначение заместительной терапии левотироксином (около 2 мкг/кг) с целевым показателем концентрации ТТГ 0,1–2,5 мЕд/л. Контролировать содержание ТТГ в крови во время беременности необходимо 1 раз в 6–8 нед.

Рекомендация 56. Женщинам, которые получили лечение по поводу ВДРЩЖ, не противопоказано грудное вскармливание.

Рекомендация 57. Объем комплексного лечения пациенток с ВДРЩЖ может быть индивидуализирован исходя из факта планирования беременности (терапия радиоактивным йодом может быть в ряде случаев отложена).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящих рекомендаций.

Список литературы (References)

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
- Charkes ND. On the prevalence of familial nonmedullary thyroid cancer in multiply affected kindreds. *Thyroid*. 2006;16:181-186. doi: 10.1089/thy.2006.16.181.
- Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):1075-1081. doi: 10.1677/ERC-08-0080.
- Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2011;21(4):367-371. doi: 10.1089/thy.2010.0256.
- Ito Y, Kakudo K, Hirokawa M, et al. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2009;145(1):100-105. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.004.
- Park YJ, Ahn HY, Choi HS, et al. The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. *Thyroid*. 2012;22(4):356-362. doi: 10.1089/thy.2011.0163.
- Mazeh H, Benavidez J, Poehls JL, et al. In patients with thyroid cancer of follicular cell origin, a family history of nonmedullary thyroid cancer in one first-degree relative is associated with more aggressive disease. *Thyroid*. 2012;22(1):3-8. doi: 10.1089/thy.2011.0192.
- Robenshtok E, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, et al. Clinical characteristics and outcome of familial nonmedullary thyroid cancer: a retrospective controlled study. *Thyroid*. 2011;21(1):43-48. doi: 10.1089/thy.2009.0406.
- Richards ML. Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. *Thyroid*. 2010;20(7):707-713. doi: 10.1089/thy.2010.1641.
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):163-168. doi: 10.1210/jc.2003-030550.
- Hahm JR, Lee MS, Min YK, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid*. 2001;11(1):73-80. doi: 10.1089/10507250150500694.
- Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:338-341. doi: 10.1210/jcem.82.2.3737.
- Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):450-455. doi: 10.1210/jc.2006-1590.
- Chambon G, Aloviseti C, Idoux-Louche C, et al. The use of preoperative routine measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular thyroid disorders: results from 2733 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):75-81. doi: 10.1210/jc.2010-0162.
- Абдулхабирова Ф.М., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., и др. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы (проект национальных клинических рекомендаций). // Эндокринная хирургия. – 2012. – Т. 6. – №1 – С. 5–17. [Abdulkhabirova FM, Bel'tsevich DG, Vanushko VE, et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines. *Endocrine Surgery*. 2012;6(1):5-17. (in Russ.)] doi: 10.14341/2306-3513-2012-1-5-17.
- Replinger D, Bargren A, Zhang YW, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res*. 2008;150(1):49-52. doi: 10.1016/j.jss.2007.09.020.
- Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, et al. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. *Am J Surg*. 2010;200(1):41-46. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.030.
- Lee EK, Chung KW, Min HS, et al. Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules. *J Korean Med Sci*. 2012;27(9):1014-1018. doi: 10.3346/jkms.2012.27.9.1014.
- Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(19):1788-1796. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9245.

21. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1253-1263. doi: 10.1210/jc.2013-2928.
22. Langer JE, Agarwal R, Zhuang H, et al. Correlation of findings from iodine 123 scan and ultrasonography in the recommendation for thyroid fine needle aspiration biopsy. *Endocr Pract.* 2011;17(5):699-706. doi: 10.4158/EP10382.OR.
23. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011;260(3):892-899. doi: 10.1148/radiol.11110206.
24. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation – multicenter retrospective study. *Radiology.* 2008;247(3):762-770. doi: 10.1148/radiol.2473070944.
25. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, et al. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology.* 2010;255(1):260-269. doi: 10.1148/radiol.09091284.
26. Salmaslioglu A, Erbil Y, Dural C, et al. Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *World J Surg.* 2008;32(9):1948-1954. doi: 10.1007/s00268-008-9600-2.
27. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):1941-1946. doi: 10.1210/jcem.87.5.8504.
28. Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. *Endocrine.* 2009;36(3):464-472. doi: 10.1007/s12020-009-9262-3.
29. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(6):689-693. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02406.x.
30. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3411-3417. doi: 10.1210/jc.2006-0690.
31. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1748-1751. doi: 10.1210/c.2008-1724.
32. Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid.* 2007;17(5):461-466. doi: 10.1089/thy.2006.0337.
33. Shimura H, Haraguchi K, Hiejima Y, et al. Distinct diagnostic criteria for ultrasonographic examination of papillary thyroid carcinoma: a multicenter study. *Thyroid.* 2005;15(3):251-258. doi: 10.1089/thy.2005.15.251.
34. Russ G, Royer B, Bigorgne C, et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(5):649-655. doi: 10.1530/EJE-12-0936.
35. Cheng SP, Lee JJ, Lin JL, et al. Characterization of thyroid nodules using the proposed thyroid imaging reporting and data system (TIRADS). *Head Neck.* 2013;35(4):541-547. doi: 10.1002/hed.22985.
36. Ito Y, Amino N, Yokozawa T, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. *Thyroid.* 2007;17(12):1269-1276. doi: 10.1089/thy.2007.0014.
37. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. 2014 Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid.* 2014;24(1):27-34. doi: 10.1089/thy.2013.0367.
38. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(6):425-437. doi: 10.1002/dc.20830.
39. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, et al. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol.* 2010;134(2):343-344. doi: 10.1309/ajcpxm9wirq8jzbi.
40. Na DG, Kim JH, Sung JY, et al. Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2012;22(5):468-475. doi: 10.1089/thy.2011.0185.
41. Nam SY, Han BK, Ko EY, et al. BRAFV600E mutation analysis of thyroid nodules needle aspirates in relation to their ultrasonographic classification: a potential guide for selection of samples for molecular analysis. *Thyroid.* 2010;20(3):273-279. doi: 10.1089/thy.2009.0226.
42. Yip L, Nikiforova MN, Carty SE, et al. Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associated with BRAF mutation. *Surgery.* 2009;146(6):1215-1223. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.011.
43. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, et al. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1365-1369. doi: 10.1210/jc.2009-2103.
44. Renshaw AA, Pinnar N. Comparison of thyroid fine-needle aspiration and core needle biopsy. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(3):370-374. doi: 10.1309/07TL3V58337TXHMC.
45. Yeon JS, Baek JH, Lim HK, et al. Thyroid nodules with initially nondiagnostic cytologic results: the role of core-needle biopsy. *Radiology.* 2013;268(1):274-280. doi: 10.1148/radiol.13122247.
46. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg.* 2008;32(7):1552-1558. doi: 10.1007/s00268-008-9588-7.
47. Choi JS, Kim J, Kwak JY, et al. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(3):871-878. doi: 10.2214/AJR.09.2386.
48. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, et al. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary

- and reoperative patients. *Head Neck*. 2014;36(2):191-202. doi: 10.1002/hed.23277.
49. Jeong HS, Baek CH, Son YI, et al. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65(3):402-407. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02612.x.
50. Kaplan SL, Mandel SJ, Muller R, et al. The role of MR imaging in detecting nodal disease in thyroidectomy patients with rising thyroglobulin levels. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(3):608-661. doi: 10.3174/ajnr.A1405.
51. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, et al. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg*. 1995;170(5):467-470. doi: 10.1016/S0002-9610(99)80331-6.
52. Kim E, Park JS, Son KR, et al. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid*. 2008;18(4):411-418. doi: 10.1089/thy.2007.0269.
53. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2015;25(1):3-14. doi: 10.1089/thy.2014.0096.
54. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1998;228(3):320-330. doi: 10.1097/00000658-199809000-00005.
55. Loyo M, Tufano RP, Gourin CG. National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. *Laryngoscope*. 2013;123(8):2056-2063. doi: 10.1002/lary.23923.
56. Gourin CG, Tufano RP, Forastiere AA, et al. Volume-based trends in thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(12):1191-1198. doi: 10.1001/archoto.2010.212.
57. Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, et al. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery*. 2007;142(6):887-899. doi: 10.1016/j.surg.2007.09.003.
58. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007;246(3):375-381. doi: 10.1097/SLA.0b013e31814697d9.
59. Grant CS, Hay ID, Gough IR, et al. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery*. 1988;104(6):954-962.
60. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, et al. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. 1998;124(6):958-964. doi: 10.1016/S0039-6060(98)70035-2.
61. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: 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. Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg*. 2014;38(1):68-79. doi: 10.1007/s00268-013-2224-1.
63. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, et al. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2011;33(5):645-649. doi: 10.1002/hed.21504.
64. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, et al. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(11):1055-1061. doi: 10.1001/archoto.2010.181.
65. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(1):81-89. doi: 10.1007/s10434-004-1165-1.
66. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery*. 2012;151(4):571-579. doi: 10.1016/j.surg.2011.08.016.
67. Adam MA, Pura J, Gu L et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014;260(4):601-605. doi: 10.1097/SLA.0000000000000925.
68. Vaisman F, Shaha A, Fish S, et al. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(1):112-119. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04002.x.
69. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg*. 2006;141(5):489-494. doi: 10.1001/archsurg.141.5.489.
70. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003;134(6):946-954. doi: 10.1016/S0039-6060(03)00424-0.
71. Hughes DT, White ML, Miller BS, et al. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2010;48(6):1100-1106. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.019.
72. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-1152. doi: 10.1089/thy.2012.0043.
73. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, et al. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008;144(6):1070-1077. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.034.
74. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5723-5729. doi: 10.1210/jc.2005-0285.
75. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, et al. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification

- during the follow-up period. *Surgery*. 2004;135(2):139-148. doi: 10.1016/S0039-6060(03)00384-2.
76. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(5):536-538. doi: 10.1001/archotol.134.5.536.
 77. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2011;121(3):487-491. doi: 10.1002/lary.21227.
 78. Mulla M, Schulte KM. Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):131-136. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04162.x.
 79. Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, et al. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2012;255(4):777-783. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824b7b68.
 80. Popadich A, Levin O, Lee JC, et al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2011;150(6):1048-1057. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.003.
 81. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. *Laryngoscope*. 2009;119(6):1135-1139. doi: 10.1002/lary.20236.
 82. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, et al. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1162-1167. doi: 10.1210/jc.2008-1931.
 83. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, et al. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399(2):155-163. doi: 10.1007/s00423-013-1152-8.
 84. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3287-3293. doi: 10.1245/s10434-010-1137-6.
 85. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, et al. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg*. 2013;100(3):410-418. doi: 10.1002/bjs.8985.
 86. Hartl DM, Mamelle E, Borget I, et al. Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2013;37(8):1951-1958. doi: 10.1007/s00268-013-2089-3.
 87. Sywak M, Cornford L, Roach P, et al. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2006;140(6):1000-1005. doi: 10.1016/j.surg.2006.08.001.
 88. Laird AM, Gauger PG, Miller BS, et al. Evaluation of postoperative radioactive iodine scans in patients who underwent prophylactic central lymph node dissection. *World J Surg*. 2012;36(6):1268-1273. doi: 10.1007/s00268-012-1431-5.
 89. Costa S, Giugliano G, Santoro L, et al. Role of prophylactic central neck dissection in cN0 papillary thyroid cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29(2):61-69.
 90. Ryu IS, Song CI, Choi SH, et al. Lymph node ratio of the central compartment is a significant predictor for locoregional recurrence after prophylactic central neck dissection in patients with thyroid papillary carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):277-283. doi: 10.1245/s10434-013-3258-1.
 91. Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, et al. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid*. 2012;22(4):347-355. doi: 10.1089/thy.2011.0121.
 92. Yoo D, Ajmal S, Gowda S, et al. Level VI lymph node dissection does not decrease radioiodine uptake in patients undergoing radioiodine ablation for differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2012;36(6):1255-1261. doi: 10.1007/s00268-012-1507-2.
 93. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg*. 2007;245(4):604-610. doi: 10.1097/01.sla.0000250451.59685.67.
 94. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, et al. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(4):654-658. doi: 10.1016/j.otohns.2007.03.001.
 95. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, et al. Prospective evaluation of total thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2012;152(6):957-964. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.053.
 96. Viola D, Materazzi G, Valerio L, et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1316-1324. doi: 10.1210/jc.2014-3825.
 97. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5399-5404. doi: 10.1210/jc.2003-030838.
 98. Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin Q*. 1976;43(4):207-215.
 99. Leung AK, Chow SM, Law SC. Clinical features and outcome of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope*. 2008;118(1):32-38. doi: 10.1097/MLG.0b013e318156f6c3.
 100. Moreno EA, Rodriguez Gonzalez JM, Sola PJ, et al. Prognostic value of the tall cell variety of papillary cancer of the thyroid. *Eur J Surg Oncol*. 1993;19(6):517-521.
 101. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, et al. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988;12(1):22-27.

102. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, et al. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol.* 2007;38(2):212-219. doi: 10.1016/j.humpath.2006.08.001.
103. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(1):44-52. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181c46677.
104. Motosugi U, Murata S, Nagata K, et al. Thyroid papillary carcinoma with micropapillary and hobnail growth pattern: a histological variant with intermediate malignancy? *Thyroid.* 2009;19(5):535-537. doi: 10.1089/thy.2008.0271.
105. Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile. *Thyroid.* 2014;24(6):958-965. doi: 10.1089/thy.2013.0573.
106. Sherman SI. Toward a standard clinicopathologic staging approach for differentiated thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol.* 1999;16(1):12-15.
107. Onitilo AA, Engel JM, Lundgren CI, et al. Simplifying the TNM system for clinical use in differentiated thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1872-1878. doi: 10.1200/JCO.2008.20.2382.
108. Mankarios D, Baade P, Youl P, et al. Validation of the QTNM staging system for cancer-specific survival in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine.* 2014;46(2):300-308. doi: 10.1007/s12020-013-0078-9.
109. Edmonds CJ, Hayes S, Kermod JC, et al. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol.* 1977;50(599):799-807. doi: 10.1259/0007-1285-50-599-799.
110. Leboeuf R, Perron R, Carpentier AC, et al. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(6):839-844. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02972.x.
111. Lee J, Yun MJ, Nam KH, et al. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20(2):173-179. doi: 10.1089/thy.2009.0187.
112. Fallahi B, Beiki D, Takavar A, et al. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. *Nucl Med Commun.* 2012;33(3):275-282. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834e306a.
113. Robbins RJ, Driedger A, Magner J. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid.* 2006;16(11):1121-1130. doi: 10.1089/thy.2006.16.1121.
114. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):431-436. doi: 10.1530/EJE-08-0669.
115. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1674-1685. doi: 10.1056/NEJMoa1109589.
116. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):926-932. doi: 10.1210/jc.2005-1651.
117. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1663-1673. doi: 10.1056/NEJMoa1108586.
118. Taieb D, Sebag F, Cherenko M, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):115-123. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03424.x.
119. Emmanouilidis N, Muller JA, Jager MD, et al. Surgery and radioablation therapy combined: introducing a 1-week condensed procedure bonding total thyroidectomy and radioablation therapy with recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(5):763-769. doi: 10.1530/EJE-08-0641.
120. Tu J, Wang S, Huo Z, et al. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):25-30. doi: 10.1016/j.radonc.2013.12.018.
121. Pak K, Cheon GJ, Kang KW, et al. The effectiveness of recombinant human thyroid-stimulating hormone versus thyroid hormone withdrawal prior to radioiodine remnant ablation in thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Korean Med Sci.* 2014;29(6):811-817. doi: 10.3346/jkms.2014.29.6.811.
122. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4171-4179. doi: 10.1210/jc.2009-0869.
123. Emmanouilidis N, Schrem H, Winkler M, et al. Long-term results after treatment of very low-, low-, and high-risk thyroid cancers in a combined setting of thyroidectomy and radioablation therapy in euthyroidism. *Int J Endocrinol.* 2013;769473. doi: 10.1155/2013/769473.
124. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, et al. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid.* 2012;22(10):1007-1015. doi: 10.1089/thy.2012.0183.
125. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, et al. Long-term follow-up of at least five years after recombinant human thyrotropin compared to levothyroxine withdrawal for thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *Thyroid.* 2012;22(3):332-323. doi: 10.1089/thy.2011.0242.
126. Maenpaa HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, et al. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy

- for cancer: a randomized study. *PLoS One*. 2008;3(4):e1885. doi: 10.1371/journal.pone.0001885.
127. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700MBq (100 mCi) ¹³¹I-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3542-3546. doi: 10.1210/jc.2007-0225.
128. Zaman M, Toor R, Kamal S, et al. A randomized clinical trial comparing 50mCi and 100mCi of iodine-131 for ablation of differentiated thyroid cancers. *J Pak Med Assoc*. 2006; 56(8):353-356.
129. Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska-Suwinska M, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi. *Thyroid Res*. 2010;3(1):9. doi: 10.1186/1756-6614-3-9.
130. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, et al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169(1):23-29. doi: 10.1530/EJE-12-0954.
131. Han JM, Kim WG, Kim TY, et al. Effects of low-dose and high-dose postoperative radioiodine therapy on the clinical outcome in patients with small differentiated thyroid cancer having microscopic extrathyroidal extension. *Thyroid*. 2014;24(5):820-825. doi: 10.1089/thy.2013.0362.
132. Kruijff S, Aniss AM, Chen P, et al. Decreasing the dose of radioiodine for remnant ablation does not increase structural recurrence rates in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2013;154(6):1337-1344. doi: 10.1016/j.surg.2013.06.034.
133. Sabra M, Grewal R, Ghossein RM, et al. Higher administered activities of radioactive iodine are associated with less structural persistent response in older, but not younger, papillary thyroid cancer patients with lateral neck lymph node metastases. *Thyroid*. 2014;24(7):1088-1095. doi: 10.1089/thy.2013.0465.
134. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-1349. doi: 10.1089/thy.2010.0178.
135. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):132-138. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04342.x.
136. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(2):419-435. doi: 10.1016/j.ecl.2008.02.008.
137. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43(2):401-421. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.010.
138. Cooper DS, 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;8(9):737-744. doi: 10.1089/thy.1998.8.737.
139. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007; 246(3):375-384. doi: 10.1097/SLA.0b013e31814697d9.
140. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, et al. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2011;33(5):645-649. doi: 10.1002/hed.21504.
141. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, et al. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(11):1055-1061. doi: 10.1001/archoto.2010.181.
142. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in lower high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(5):81-89. doi: 10.1007/s10434-004-1165-1.
143. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery*. 2012;151(4):571-579. doi: 10.1016/j.surg.2011.08.016.
144. Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014;260(4):601-605. doi: 10.1097/SLA.0000000000000925.
145. 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.2006.16.1229.
146. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med*. 2002;34(7-8):554-564. doi: 10.1080/078538902321117760.
147. Diessl S, Holzberger B, Mader U, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):586-592. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04272.x.
148. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20(2):135-146. doi: 10.1089/thy.2009.0311.
149. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery*. 2011;150(6):1250-1257. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.013.
150. 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.
151. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1249-1252. doi: 10.1056/NEJM199411103311901.
152. Ebina A, Sugitani I, Fujimoto Y, et al. Risk-adapted management of papillary thyroid carcinoma according to our own risk group classification system: is thyroid lobectomy the treat-

- ment of choice for low-risk patients? *Surgery*. 2014;156(6): 1579-1588. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.060.
153. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, et al. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 2003;97(1):90-96. doi: 10.1002/cncr.1103.
154. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, et al. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10): 5566-5575. doi: 10.1210/jc.2005-0671.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. Han JM, Kim WB, Yim JH, et al. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. *Thyroid*. 2012;22(8):784-790. doi: 10.1089/thy.2011.0322.
159. Klubo-Gwiedzinska 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 (Oxf)*. 2011;74(1):111-117. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03898.x.
160. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(2):R29-40. doi: 10.1677/ERC-10-0292.
161. Verburg FA, Luster M, Cupini C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid*. 2013;23(10):1211-1225. doi: 10.1089/thy.2012.0606.
162. Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, 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.
163. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, et al. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1107-1111. doi: 10.1210/jc.2002-021365.
164. Pineda JD, Lee T, Ain K, et al. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(5):1488-1492. doi: 10.1210/jcem.80.5.7744991.
165. Alzahrani AS, Mohamed G, Al Shammery A, et al. Long-term course and predictive factors of elevated serum thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan in differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(6): 540-546.
166. Valadao MM, Rosario PW, Borges MA, et al. Positive predictive value of detectable stimulated Tg during the first year after therapy of thyroid cancer and the value of comparison with Tg-ablation and Tg measured after 24 months. *Thyroid*. 2006;16(11):1145-1149. doi: 10.1089/thy.2006.16.1145.
167. 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.
168. Wong H, Wong KP, Yau T, et al. Is there a role for unstimulated thyroglobulin velocity in predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma patients with detectable thyroglobulin after radioiodine ablation? *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3479-3485. doi: 10.1245/s10434-012-2391-6.
169. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, et al. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(8):778-783. doi: 10.1089/thy.2011.0522.
170. Diaz-Soto G, Puig-Domingo M, Martinez-Pino I, et al. Do thyroid cancer patients with basal undetectable Tg measured by current immunoassays require rhTSH testing? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(6):348-352. doi: 10.1055/s-0030-1269881.
171. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2487-2495. doi: 10.1210/jc.2006-0723.
172. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3615-3627. doi: 10.1210/jc.2011-1740.
173. Taylor KP, Parkington D, Bradbury S, et al. Concordance between thyroglobulin antibody assays. *Ann Clin Biochem*. 2011;48(Pt 4):367-369. doi: 10.1258/acb.2011.010248.
174. Giovanella L, Keller F, Ceriani L, et al. Heterophile antibodies may falsely increase or decrease thyroglobulin measurement in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(8):952-954. doi: 10.1515/CCLM.2009.230.
175. Verburg FA, Waschle K, Reiners C, et al. Heterophile antibodies rarely influence the measurement of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer patients. *Horm Metab Res*. 2010;42(10):736-739. doi: 10.1055/s-0030-1254132.
176. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, et al. Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2380-2387. doi: 10.1210/jc.2011-2812.

177. Giovanella L, Ceriani L. Comparison of thyroglobulin antibody interference in first- and second generation thyroglobulin immunoassays. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(6):1025-1027. doi: 10.1515/CCLM.2011.155.
178. Stanojevic M, Savin S, Cvejic D, et al. Comparison of the influence of thyroglobulin antibodies on serum thyroglobulin values from two different immunoassays in post surgical differentiated thyroid carcinoma patients. *J Clin Lab Anal*. 2009;23(5):341-346. doi: 10.1002/jcla.20339.
179. Stanojevic M, Savin S, Cvejic D, et al. Correlation of thyroglobulin concentrations measured by radioimmunoassay and immunoradiometric assay and the influence of thyroglobulin antibody. *J Immunoassay Immunochem*. 2009;30(2):197-207. doi: 10.1080/15321810902782897.
180. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(1):61-74. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02060.x.
181. Bachelot A, Lebouilleux S, Baudin E, et al. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and highdose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(3):376-379. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02228.x.
182. Cherk MH, Francis P, Topliss DJ, et al. Incidence and implications of negative serum thyroglobulin but positive I-131 whole-body scans in patients with well-differentiated thyroid cancer prepared with rhTSH or thyroid hormone withdrawal. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(5):734-740. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04278.x.
183. Pacini F, Agate L, Elisei R, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4092-4097. doi: 10.1210/jcem.86.9.7831.
184. Tortolano M, Crocetti U, Augello G, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I wholebody scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):60-63. doi: 10.1210/jc.2005-1185.
185. Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A, et al. Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6010-6016. doi: 10.1210/jc.2003-031573.
186. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1433-1441. doi: 10.1210/jc.2002-021702.
187. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-499. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182.
188. Spencer CA 2004 Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3702-3704. doi: 10.1210/jc.2004-0986.
189. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, et al. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2002;12(8):707-711. doi: 10.1089/105072502760258686.
190. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods – strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(5):701-712. doi: 10.1016/j.beem.2013.07.003.
191. Nygaard B, Bentzen J, Laurberg P, et al. Large discrepancy in the results of sensitive measurements of thyroglobulin antibodies in the follow-up on thyroid cancer: a diagnostic dilemma. *Eur Thyroid J*. 2012;1(3):193-197. doi: 10.1159/000341362.
192. Hoofnagle AN, Becker JO, Wener MH, et al. Quantification of thyroglobulin, a low-abundance serum protein, by immunoaffinity peptide enrichment and tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2008;54(11):1796-1804. doi: 10.1373/clinchem.2008.109652.
193. Clarke NJ, Zhang Y, Reitz RE. A novel mass spectrometry-based assay for the accurate measurement of thyroglobulin from patient samples containing antithyroglobulin autoantibodies. *J Investig Med*. 2012;60(8):1157-1163. doi: 10.2310/JIM.0b013e318276deb4.
194. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, et al. Measurement of thyroglobulin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and plasma in the presence of antithyroglobulin autoantibodies. *Clin Chem*. 2013;59(6):982-990. doi: 10.1373/clinchem.2012.195594.
195. Hoofnagle AN, Roth MY. Clinical review: improving the measurement of serum thyroglobulin with mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1343-1352. doi: 10.1210/jc.2012-4172.
196. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4278-4281. doi: 10.1210/jc.2007-1075.
197. Boi F, Baghino G, Atzeni F, et al. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1364-1369. doi: 10.1210/jc.2005-1705.
198. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration wash-out: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1970-1982. doi: 10.1210/jc.2014-1098.
199. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(6):1401-1404. doi: 10.1210/jcem.74.6.1592886.

200. Spencer C, Fatemi S, Singer P, et al. Serum basal thyroglobulin measured by a second generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20(6):587-595. doi: 10.1089/thy.2009.0338.
201. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, 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;88(8):3668-3673. doi: 10.1210/jc.2002-021925.
202. Torres MR, Nobrega Neto SH, Rosas RJ, et al. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid*. 2014;24(1):7-18. doi: 10.1089/thy.2013.0244.
203. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 1999;9:105-111. doi: 10.1089/thy.1999.9.105.
204. Baloch ZW, Barroeta JE, Walsh J, et al. Utility of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens of lymph nodes in the diagnosis of recurrent thyroid carcinoma. *Cytojournal*. 2008;5:1. doi: 10.1186/1742-6413-5-1.
205. Avram AM, Fig LM, Frey KA, et al. Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1163-1171. doi: 10.1210/jc.2012-3630.
206. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, et al. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(3):629-634. doi: 10.1210/jcem.78.3.8126134.
207. Fatourech V, Hay ID, Mullan BP, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid*. 2000;10(7):573-577. doi: 10.1089/thy.2000.10.573.
208. Souza Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med*. 2004;29(12):795-798.
209. Spies WG, Wojtowicz CH, Spies SM, et al. Value of post-therapy whole-body I-131 imaging in the evaluation of patients with thyroid carcinoma having undergone high-dose I-131 therapy. *Clin Nucl Med*. 1989;14(11):793-800.
210. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, et al. Postablation (131) I scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):961-969. doi: 10.1530/EJE-11-0156.
211. Salvatori M, Perotti G, Villani MF, et al. Determining the appropriate time of execution of an I-131 post-therapy whole-body scan: comparison between early and late imaging. *Nucl Med Commun*. 2013;34(9):900-908. doi: 10.1097/MNM.0b013e328363cc5c.
212. Kohlfuerst S, Igerc I, Lobnig M, et al. Posttherapeutic (131)I SPECT/CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(6):886-893. doi: 10.1007/s00259-008-1044-2.
213. Chen L, Luo Q, Shen Y, et al. Incremental value of ¹³¹I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2008;49(12):1952-1957. doi: 10.2967/jnumed.108.052399.
214. Schmidt D, Linke R, Uder M, et al. Five months' follow-up of patients with and without iodine-positive lymph node metastases of thyroid carcinoma as disclosed by (131)I-SPECT/CT at the first radioablation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):699-705. doi: 10.1007/s00259-009-1299-2.
215. Maruoka Y, Abe K, Baba S, et al. Incremental diagnostic value of SPECT/CT with ¹³¹I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Radiology*. 2012;265(3):902-909. doi: 10.1148/radiol.12112108.
216. Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, et al. The effect of posttherapy ¹³¹I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2010;51(9):1361-1367. doi: 10.2967/jnumed.110.075960.
217. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in postthyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid*. 2012;22(9):926-930. doi: 10.1089/thy.2012.0099.
218. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, et al. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(2):112-121. doi: 10.1038/ncpendmet0402.
219. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):498-505. doi: 10.1210/jc.2005-1534.
220. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(1):159-169. doi: 10.1677/ERC-10-0233.
221. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1310-1316. doi: 10.1210/jc.2008-1747.
222. Takashima S, Sone S, Takayama F, et al. Papillary thyroid carcinoma: MR diagnosis of lymph node metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(3):509-513.
223. Gross ND, Weissman JL, Talbot JM, et al. MRI detection of cervical metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope*. 2001;111(11 Pt 1):1905-1909. doi: 10.1097/00005537-200111000-00006.
224. Toubert ME, Cyna-Gorse F, Zagdanski AM, et al. Cervicomedial magnetic resonance imaging in persistent or recurrent papillary thyroid carcinoma: clinical use and limits. *Thyroid*. 1999;9(6):591-597. doi: 10.1089/thy.1999.9.591.

225. Wang JC, Takashima S, Takayama F, et al. Tracheal invasion by thyroid carcinoma: prediction using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(4):929-936.
226. Wang J, Takashima S, Matsushita T, et al. Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(1):18-25. doi: 10.1097/00004728-200301000-00004.
227. Lee DH, Kang WJ, Seo HS, et al. Detection of metastatic cervical lymph nodes in recurrent papillary thyroid carcinoma: computed tomography versus positron emission tomography-computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33(5):805-810. doi: 10.1097/RCT.0b013e31818fb3f1.
228. Rosario PW, Mourao GF, dos Santos JB, et al. Is empirical radioactive iodine therapy still a valid approach to patients with thyroid cancer and elevated thyroglobulin? *Thyroid.* 2014;24(3):533-536. doi: 10.1089/thy.2013.0427.
229. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319-328. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
230. Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, et al. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic literature review. *Thyroid.* 2013;23(4):392-407. doi: 10.1089/thy.2012.0520.
231. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):897-905. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70335-2.
232. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:621-630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
233. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4708-4713. doi: 10.1200/JCO.2007.
234. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):962-972. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70203-5.
235. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5260-5268. doi: 10.1158/1078-0432.
236. Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, et al. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori.* 1990;76(5):480-483.
237. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, et al. Metaanalysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):871-877. doi: 10.1200/JCO.2011.37.1195.
238. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, et al. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid.* 2009;19(3):269-275. doi: 10.1089/thy.2008.0413.
239. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):787-803. doi: 10.1530/eje.1.02158.
240. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(3):479-490. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x.
241. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, et al. Therapeutic administration of ¹³¹I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med.* 2008;49(5):845-852. doi: 10.2967/jnumed.107.046599.
242. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med.* 1994;35(9):1418-1422.

Информация об авторах (Authors info)

***Бельцевич Дмитрий Германович**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела хирургии [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

Ванушко Владимир Эдуардович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии [Vladimir E. Vanushko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6338-7490>; eLibrary SPIN: 6097-8990; e-mail: vanushko@gmail.com

Румянцев Павел Олегович, д.м.н., заведующий отделом радионуклидной диагностики и терапии [Pavel O. Rumiantsev, MD, PhD]; e-mail: pavelrum@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976.

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института клинической эндокринологии [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; e-mail: teofrast2000@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038.

Кузнецов Николай Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом эндокринной хирургии [Nikolay S. Kuznetsov, MD, PhD]; e-mail: kuznetsovnikolays@yandex.ru; eLibrary SPIN: 8412-1098.

Абросимов Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом фундаментальной патоморфологии [Aleksandr Yu. Abrosimov, MD, PhD]; e-mail: nikitarusskikh@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8284-9996>; eLibrary SPIN: 4089-9502.

Поляков Владимир Георгиевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии [Vladimir G. Polyakov, MD, PhD]; e-mail: vgp-04@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>; eLibrary SPIN: 8606-3120.

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., заведующий отделом опухолей головы и шеи [Ali M. Mudunov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0918-3857>; eLibrary SPIN: 3516-6616, e-mail: ali.mudunov@info.ru

Подвязников Сергей Олегович, д.м.н., профессор кафедры онкологии [Sergey O. Podvaznikov, MD, PhD]; e-mail: podvs@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1341-0765>; eLibrary SPIN: 7353-1895.

Романов Илья Станиславович, д.м.н., старший научный сотрудник отдела опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии, доцент кафедры онкологии [Ilya S. Romanov, MD, PhD]; e-mail: drromanov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5421-5985>; eLibrary SPIN: 5722-9902.

Поляков Андрей Павлович, к.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. Герцена [Andrey P. Polyakov, MD, PhD]; e-mail: appolyakov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5894-1917>.

Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей, заместитель директора по медицинской части [Ilya V. Sleptsov, MD, PhD]; e-mail: newsurgery@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; eLibrary SPIN: 2481-4331.

Черников Роман Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением эндокринологии и эндокринной хирургии [Roman A. Chernikov, MD, PhD]; e-mail: yaddd@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; eLibrary SPIN-код: 7093-1088.

Воробьев Сергей Леонидович, к.м.н., заведующий морфологическим отделом [Vorob'ev L. Sergej, MD, PhD]; e-mail: slvorob@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7817-9069>; eLibrary SPIN: 5920-0603.

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой эндокринологии [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD]; e-mail: walfad@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417.

Как цитировать

Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Абросимов А.Ю., Поляков В.Г., Мудунов А.М., Подвязников С.О., Романов И.С., Поляков А.П., Слепцов И.В., Черников Р.А., Воробьев С.Л., Фадеев В.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высококодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №1. – С. 6–27. doi: 10.14341/serg201716-27

To cite this article

Beltsevich DG, Vanushko VE, Rummyantsev PO, Melnichenko GA, Kuznetsov NS, Abrosimov AY, Polyakov VG, Mudunov AM, Podvaznikov SO, Romanov IS, Polyakov AP, Sleptsov IV, Chernikov RA, Vorobyov SL, Fadeyev VV. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine Surgery*. 2017;11(1):6-27. doi: 10.14341/serg201716-27

Рукопись получена: 15.04.2017. **Рукопись одобрена:** 14.05.2017.

Received: 15.04.2017. **Accepted:** 14.05.2017.