

DISTANT LUNG METASTASES FROM DIFFERENTIATED THYROID CANCER: DETECTION, TREATMENT, PERSPECTIVE

(review of literature)

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

ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ В ЛЕГКИЕ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ

(обзор литературы)

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

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: sergey.gulevatiy@yandex.ru. Тел. 431-03-56, 067-383-31-79.

В соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей щитовидной железы (ЩЖ) к дифференцированному тиреоидному раку относят папиллярные и фолликулярные карциномы [21]. Ряд авторов отдельно выделяют оксифильноклеточные карциномы ЩЖ, поскольку такие опухоли, как правило, имеют менее благоприятный прогноз по сравнению с карциномами, развивающимися из обычных фолликулярных клеток [5, 54, 118]. Однако следует учитывать, что в соответствии с той же гистологической классификацией, оксифильноклеточные карциномы ЩЖ не выделены в отдельный подтип, а относятся к фолликулярным карциномам (ФК) ЩЖ [21].

Заболеваемость дифференцированным раком ЩЖ во всех странах мира стремительно растет и за последнее десятилетие, по темпам роста данного показателя, она вышла на первое место среди всех злокачественных опухолей [19, 59, 68]. Только в США ежегодно диагностируют 48000 новых случаев дифференцированного рака ЩЖ, а количество пациентов в год, которым проводят мониторинг на предмет рецидивов и прогрессии заболевания, достигает 200 000 [54]. Однако на фоне такой негативной статистики следует отметить, что дифференцированные тиреоидные карциномы являются одним из наиболее благоприятных онкологических заболеваний – летальные случаи фиксируют достаточно редко (в 4-6 % случаев), а 20-30-летняя выживаемость больных превышает 90 % [25, 54, 64]. Высоки и показатели безрецидивной 10-20-30-летней выживаемости – более 70 %, 60 % и 50%, соответственно [61, 64, 80].

Такие положительные результаты обусловлены, в первую очередь, внедрением в клиническую практику всесторонне обоснованного, стандартного протокола лечения пациентов с дифференцированным раком ЩЖ, который включает: радикальное удаление всей железы (тотальная тиреоидэктомия, часто дополненная дессекцией лимфатических коллекторов), с последующей радиоидной абляцией остаточной тиреоидной ткани и супрессивной терапией L-тироксина [18, 37, 86]. Именно такой алгоритм расценивают в качестве «золотого стандарта» лечения дифференцированного рака ЩЖ, что позволяет, с одной стороны, достичь максимального снижения частоты рецидивов в послеоперационном периоде, а с другой – проводить мониторинг пациентов по уровню тироглобулина/антител к тироглобулину в крови на предмет возникновения метастазов.

При этом последние, в преобладающем большинстве случаев, эффективно лечат с помощью радиойодтерапии (РЙТ) [86, 103, 121].

Вместе с тем, в ряде случаев у больных с дифференцированным раком ЩЖ могут развиваться отдаленные метастазы (в легкие, кости, мозг и др.), которые существенно осложняют жизнь пациента и могут привести к летальности [38, 51]. По данным литературы уровень смертности через 5 и 10 лет после диагностирования отдаленных метастазов достигает 65 % и 75 %, соответственно [11, 55, 113]. Поскольку наиболее часто отдаленные метастазы фиксируют в легких, в представленной работе мы обобщили данные литературы о том, как часто возникают такие метастазы, в каких конкретно случаях, каковы факторы риска их развития, какие подходы при лечении пациентов с метастазами в легкие применяют в разных клиниках мира и какова их эффективность.

Однако при анализе первоисточников обнаружилось, что, четкие статистические данные конкретно по метастазам в легкие найти достаточно сложно, поскольку авторы, представляя результаты клинических исследований, в частности, масштабных мультицентрических, как правило, декларируют данные о частоте отдаленных метастазов в целом, без конкретизации по их локализации. Поэтому сначала и мы рассмотрели этот аспект в целом.

По данным литературы у пациентов с дифференцированным раком ЩЖ отдаленные метастазы диагностируют относительно редко – менее чем в 10 % случаев [36, 49, 54, 118]. При этом некоторые авторы отмечают, что данный показатель варьирует в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухолей, а также от возраста, географического места проживания пациентов и их расовой принадлежности [36, 43, 47, 70].

Отмечено, что отдаленные метастазы чаще развиваются у пожилых пациентов, чем у молодых [26, 40, 43, 54]. При этом разные авторы декларируют разную возрастную грань повышенного риска развития отдаленных метастазов: от 45-50 лет [49, 54] до 60-70 и старше [31, 40, 43]. Очень четко и доказательно зависимость между частотой развития отдаленных метастазов и возрастом пациентов показана японскими учеными: 1,4-2,1 % в возрасте 20-50 лет и линейно возрастающая 2,3 %, 5,3 % и 5,9 % в возрасте 51-60, 61-70 и старше 71, соответственно [43]. Кроме того, многие клиницисты выделяют в отдельную группу детей и подростков с дифференцированным раком ЩЖ. У них отдаленные метастазы фиксируют несколько чаще – в 11-23 % случаев [26, 102]. При этом отмечена существенная разница между спорадическим и радиационно-индуцированным раком – 12,6 % и 23,8 %, соответственно [109].

При рассмотрении регионально-географического аспекта можно отметить, что, действительно, результаты исследований, проведенных в научных центрах разных стран мира, несколько отличаются. В Японии частоту развития отдаленных метастазов декларируют на уровне 2,7 % [43], на Филиппинах – 4,7 % [57], в США – 2,9 % [74], в Европе – 2,2 % [32]. И этот перечень примеров можно продолжить. Вместе с тем, совершенно очевидно, что наблюдаемая разница не выходит за рамки статистической погрешности, к тому же количество анализируемых пациентов широко варьирует – от нескольких десятков до нескольких тысяч. Потому вести речь о географическо-региональных отличиях данного показателя, с нашей точки зрения, не целесообразно.

В отношении расового фактора, интересна работа калифорнийских авторов, которые сравнили результаты длительного наблюдения (клинико-морфологические характеристики опухолей, результаты лечения, выживаемость, рецидивы, отдаленные метастазы) в 4 группах пациентов с дифференцированным раком ЩЖ: «белое» население Калифорнии, темнокожие, испанцы и островитяне Азиатско-Атлантического бассейна. По всем перечисленным характеристикам достоверно худшие показатели, включая развитие отдаленных метастазов, были зафиксированы в группе афроамериканцев [36]. Вместе с тем, трактовка авторов о расовом факторе достаточно спорна, поскольку группа темнокожих пациентов была непропорционально малочисленной (всего 4 % от общего числа пациентов), к тому же с преобладанием прогрессирующих опухолей, а потому нельзя исключить, что большее влияние на результаты имел социальный фактор, а не расовый.

Если в целом для дифференцированного рака ЩЖ частота отдаленных метастазов не велика (менее 10 %, как было сказано выше), то при отдельном рассмотрении папиллярных (ПК) и фолликулярных карцином (ФК) этот показатель меняется. В частности, если по данным ретроспективного анализа 723 случаев дифференцированного рака ЩЖ, прооперированных в одном из госпиталей Филиппин, этот показатель в целом составил 4,7 %, то конкретно для ПК и ФК – 3,7 % и 12,7 %, соответственно [57]. Аналогичные данные были представлены и другими авторами: частота развития отдаленных метастазов при ПК – 4,4 %, а при ФК – 27,2 % [1]. В оксифильноклеточных карциномах частота отдаленных метастазов была приблизительно такой же, как и в обычных ФК, или даже несколько ниже. В частности, японские ученые проанализировали данные о 558 пациентах с ФК ЩЖ (485 с обычной ФК и 73 с оксифильноклеточной ФК) и показали, что отдаленные метастазы чаще фиксировали при обычных ФК (106 из 485 или 21,9 %), чем при оксифильноклеточных (4 из 73 или 5,5 %) [107]. Еще в одной работе отмечено, что отдаленные метастазы при оксифильноклеточных ФК ЩЖ были зафиксированы у 27 из 173 пациентов, или в 15,6 % [12]. Таким образом, наименьшая частота развития отдаленных метастазов была зафиксирована при ПК – менее 5 % [32, 55, 112].

Также прослеживается взаимосвязь между риском появления отдаленных метастазов и клинико-морфологическими характеристиками дифференцированных карцином (размеры опухоли, ее инвазивные характеристики и гистологический подтип, стадия опухолевого процесса, генетические особенности). Логично, что на поздних стадиях опухолевого процесса и при больших (более 4 см) размерах карциномы риск развития отдаленных метастазов возрастает, что статистически подтверждают и клинические исследования [54, 112]. Напротив, при микрокарциномах (опухоли менее 1 см) отдаленные метастазы либо отсутствовали, либо их фиксировали в единичных случаях [52, 56]. Так же небольшой риск появления отдаленных метастазов у пациентов с инкапсулированными ПК ЩЖ, причем уже независимо от размеров образования [30, 82, 88].

В отношении морфологического строения опухоли известно, что при агрессивных гистологических подтипах ПК ЩЖ, таких как высококлеточный, диффузно-склерозирующий, криброформ-морулярный и ворсинг-тип вариант, частота появления

отдаленных метастазов значительно выше, чем при классическом папиллярном или фолликулярном [4, 77, 81, 83].

В последнее время появилось очень много работ, в которых анализируется взаимосвязь между молекулярно-генетическими характеристиками дифференцированных карцином и их агрессивностью. И в этой связи можно сослаться на следующие данные. После открытия реаранжированных онкогенов *RET/PTC* были опубликованы работы, свидетельствующих о том, что *RET/PTC*-позитивные ПК ЩЖ характеризуются более агрессивным биологическим поведением, включая факт развития отдаленных метастазов, по сравнению с *RET/PTC*-негативными опухолями [23, 72, 120]. И как мы видим по датам последних публикаций, эта тенденция актуальна и сейчас.

После того, как в ПК ЩЖ были обнаружены точечные мутации *BRAF*^{V600E}, да еще и была показана их взаимосвязь с агрессивным высококлеточным вариантом, сразу было высказано предположение, что наличие таких мутаций в опухолевых клетках может стать маркером агрессивности указанных карцином. И результаты первых исследований в этом направлении, казалось, подтвердили данное предположение – было показано, что среди пациентов с *BRAF*^{V600E}-позитивными ПК ЩЖ чаще фиксировали отдаленные метастазы и летальные случаи по сравнению со всеми другими случаями папиллярного рака [14, 27, 116]. Однако в настоящее время преобладающее большинство исследователей доказывают, что взаимосвязь между мутациями *BRAF*^{V600E} и риском развития отдаленных метастазов ПК ЩЖ отсутствует [33, 44, 67]. К тому же в ФК такие генетические нарушения не выявлены, а риск развития отдаленных метастазов при ФК выше, чем при ПК [1, 57]. Вместе с тем, в отношении мутаций *BRAF*^{V600E} было отмечено следующее. Оказалось, что у пациентов с отдаленными метастазами папиллярного рака (как правило, это опухоли, принадлежащие к высококлеточному варианту) наличие таких мутаций в опухолевых клетках первичной карциномы было ассоциировано с радиойодрезистентным статусом метастазов [119].

Кроме того, говоря о потенциальной взаимосвязи между развитием отдаленных метастазов и генетическими характеристиками опухоли, хотелось бы остановиться на одной из недавно опубликованных работ. В ней авторы на достаточно репрезентативной группе (121 пациент с ПК ЩЖ) анализировали частоту активирующих мутаций в промоторе гена теломеразы реверсной транскриптазы (*TERT*) – точечные мутации C228T и C250T. Такие нарушения были выявлены лишь у 17 % пациентов, но при этом прослеживалась четкая взаимосвязь между наличием соматических мутаций в промоторе *TERT* и развитием отдаленных метастазов [29].

Если рассмотреть локализацию отдаленных метастазов дифференцированного рака ЩЖ, то чаще всего это легкие – в 45%-75 % (как правило, у молодых (до 45 лет) пациентов с ПК ЩЖ); реже (в 16%-39 %) – кости (обычно у пациентов старше 45 лет); очень редко в мозг (существует мнение, что такие метастазы развиваются, как правило, в случае ФК, причем у пациентов с гипофизарной недостаточностью); и лишь в единичных случаях отдаленные метастазы идентифицируют в других органах – печень, почки, надпочечники, кожа [35, 51, 58, 63].

Таким образом, легкие являются наиболее частой мишенью поражения при отдаленном метастазировании дифференцированного тиреоидного рака. Особенно это

характерно для детей. У них отдаленные метастазы фиксируют исключительно в легких [89]. Развитие и прогрессирование метастазов дифференцированного рака при рассматриваемой локализации может привести к легочной недостаточности, которая и является наиболее распространенной причиной смерти таких пациентов [35, 51, 104].

Каким образом клиницисты диагностируют наличие отдаленных метастазов в легкие (МтсЛ)? Изначально для выявления МтсЛ пациентов с дифференцированным раком ЩЖ направляли на рентген-диагностику. Однако, как показывает практика, такие метастазы чаще всего мелкоочаговые (зачастую размеры очагов не превышают 1 см) и разрешение рентгенологической аппаратуры не всегда позволяет их идентифицировать. Поэтому в настоящее время вместо рентгенологических исследований предпочитают использовать компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, которая имеет большую разрешающую способность и, соответственно, является более чувствительным методом, который к тому же позволяет определять размеры метастатического поражения [42]. Такая процедура эффективна как на дооперационном этапе, и в послеоперационном периоде.

Помимо вышеуказанной КТ, пациентам проводят диагностическое или терапевтическое сканирование тела с радиоактивным йодом (как правило, с ^{131}I), а также определяют уровень тироглобулина/антител к тироглобулину в крови [13, 78]. Естественно, подобные исследования показаны лишь пациентам, которым была выполнена тиреоидэктомия. В тех случаях, когда это возможно, для подтверждения метастатического поражения легких у больных берут биопсию и выполняют морфологические исследования (цитологические или гистологические) [104].

Констатируют наличие МтсЛ в следующих случаях: 1) при подтверждении их наличия патологом после исследований пунктатов или биоптатов легких; 2) если при проведении сканирования тела с ^{131}I имеет место накопление радиоактивного йода в легких, обнаружены образования в легких при КТ, а также повышен уровень тироглобулина (ТГ) в крови; 3) если при КТ образования в легких не обнаружены, но имеет место накопление радиоактивного йода в легких при проведении сканирования тела с ^{131}I и повышен уровень ТГ в крови; 4) нет накопления радиоактивного йода в легких при проведении сканирования тела с ^{131}I , но при КТ обнаружены образования в легких, а также повышен уровень ТГ в крови [78, 104].

Кроме того, во многих клиниках определяют не только уровень ТГ в крови, но и титр антител к нему, который оценивают в динамике лечения. Такой подход обусловлен тем, что у некоторых больных с метастазами дифференцированного рака ЩЖ ТГ в крови может отсутствовать [50, 106]. По данным литературы такая ситуация может иметь место, когда первичная карцинома развивалась на фоне аутоиммунного тиреоидита [50]. Авторы объясняют это тем, что аутоиммунные антитела циркулируют в крови достаточно длительное время после тотальной тиреоидэктомии и могут фиксировать соответствующий антиген, продуцирующийся метастатическими клетками, и тем самым блокировать его выведение в кровь. Если метастазы отсутствуют – титр антител к ТГ со временем будет постепенно снижаться; при наличии метастазов титр антител будет расти [45, 106].

В зависимости от результатов сканирования с радиоактивным йодом МтсЛ классифицируют как накапливающие этот изотоп (в литературе фигурируют и другие термины: функционально-активные или радиойод-чувствительные) и не накапливающие его (функционально не активные, радиойод не чувствительные, радиойод-рефрактерные или радиойод-резистентные) [75, 104]. Такое разделение является очень важным, поскольку это определяет подход к лечению пациентов и прогноз заболевания.

В зависимости от результатов КТ пациентов с МтсЛ разделяют на 3 категории: 1) образования в легких при КТ не обнаружены, но при сканировании тела с радиоактивным йодом выявлены очень мелкие, можно сказать, микроскопические очаги, накапливающие изотоп. Их еще называют милиарными метастазами; 2) при КТ обнаружены мелкоочаговые метастазы в легких (размером менее 1 см); 3) при КТ обнаружены крупные (более 1 см) метастазы [104]. Милиарные поражения легких характерны для детей с ПК ЩЖ [64, 89]. Мелкоочаговые поражения легких также чаще фиксируют при ПК ЩЖ, причем у молодых пациентов, а макрометастазы, зачастую солитарные, обычно развиваются при ФК ЩЖ [86].

В зависимости от времени диагностирования МтсЛ их разделяют на изначальные и развившиеся [104]. В первом случае речь идет о МтсЛ, которые выявлены до операции или в течение первых 6 мес после тиреоидэктомии. Под развившимися МтсЛ подразумевают метастазы, которые обнаружены через 6 мес и более после операции [104]. Некоторые авторы высказывают мнение, что прогноз при изначальных МтсЛ значительно лучше, чем при развившихся в отдаленном послеоперационном периоде [7, 35, 74]. Вместе с тем другие работы свидетельствуют о том, что эффективность лечения МтсЛ зависит от возраста пациента, гистологического подтипа первичной карциномы, ее стадии, способности опухолевых клеток накапливать радиоактивный йод, но не от срока развития ОМтсЛ [94].

Кроме того, хотелось бы отметить, что деление МтсЛ на изначальные и развившиеся достаточно условно, поскольку грань разделения между ними не всегда возможно провести. В частности, иногда возникают трудности при выявлении МтсЛ при первой сцинтиграфии с изотопом йода. Если остаточной тиреоидной ткани достаточно много, то накопление изотопа в ней доминирует и заслоняет визуализацию возможных метастазов в легких, особенно милиарных или мелкоочаговых. В такой ситуации результаты сцинтиграфии могут быть ложно интерпретированы, как негативные [3, 86]. При повторной же радиойодтерапии МтсЛ могут быть зафиксированы. Учитывая то, что первую радиойодтерапию проводят через 4-6 нед после операции (если ее проводят на фоне отмены тиреоидных препаратов), а вторую, в соответствии с международными рекомендациями и протоколами [136 78], назначают через 3-6 мес после первой, то второй курс радиойодтерапии пациент может проходить через 7-8 мес после операции. В результате, выявленные при второй сцинтиграфии МтсЛ будут отнесены к развившимся, хотя в реальности они могли присутствовать уже на момент операции.

На сложности идентификации МтсЛ при первой сцинтиграфии указывают многие авторы. Поэтому некоторые из них предлагают дополнительно проводить больному однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (single photon emission

computed tomography – SPECT) в ситуации, когда остаточной ткани достаточно много. Такой подход способствует своевременному выявлению МтсЛ [73, 114].

Кроме того, говоря об отдаленных метастазах и их выявлении, следует рассмотреть еще одну ситуацию, которая также имеет место в клинической практике. При проведении КТ образования в легких не обнаружены, накопление радиоактивного йода при проведении сканирования тела с этим изотопом отсутствует, но определяется ТГ в крови. В таких случаях пациента направляют на дополнительные обследования для выявления локализации возможных метастазов. Чаще всего при этом обнаруживают отдаленные метастазы нетипичной для дифференцированного тиреоидного рака локализации – печень, почки, кишечник и др. [35, 51, 58, 63]. В контексте МтсЛ это могут быть радиойодрезистентные милиарные метастазы в легких, а дополнительными эффективными методами их выявления являются вышеуказанная SPECT или ее усовершенствованный аналог, в котором совмещаются принципы SPECT и компьютерной томографии (SPECT/CT) [3, 65, 114].

Лечение МтсЛ, в первую очередь, определяется их способностью концентрировать изотопы йода. По данным литературы как минимум две трети МтсЛ являются радиойод-чувствительными [97]. При этом соотношение радиойод-чувствительных и радиойод-резистентных МтсЛ зависит от возраста пациентов. В частности, было показано, что у детей и подростков (0-19 лет) 95 % МтсЛ являются радиойод-чувствительными, у молодых пациентов (возраст 20-39 лет) эта цифра также велика – 87 %, в возрастной группе 40-59 лет доля радиойод-чувствительных МтсЛ снижается до 61 %, а у пожилых пациентов старше 60 лет она составляет лишь 49 % [104].

Основным методом лечения радиойод-чувствительных МтсЛ является радиойодтерапия (РЙТ). Тактика ее проведения зависит от размеров МтсЛ и от их чувствительности к РЙТ. Обычно у пациентов молодого возраста, включая детей, метастазы папиллярной карциномы в легких мелкоочаговые, диссеминированные и обнаруживают интенсивное накопление изотопа йода [62, 91]. Таким пациентам назначают повторяющиеся курсы радиойодтерапии и тем самым, как правило, удается достаточно быстро достичь ремиссии заболевания. Крупноочаговые поражения обычно выявляются у взрослых с фолликулярным раком ЩЖ. В таких случаях также можно достичь ремиссии с помощью РЙТ, однако, как правило, при этом требуется большее число лечебных курсов, а иногда, и большая активность ¹³¹I [86, 91].

При лечении пациентов с помощью РЙТ обязательно учитывают ее эффективность, которую оценивают по разным параметрам, но, в первую очередь, по изменению уровня ТГ в крови. Если имеет место снижение уровня ТГ на 25 % и более – РЙТ считают эффективной. Если уровень ТГ в крови снижается/повышается в пределах 25 % – РЙТ оценивают как стабилизирующую. Если же уровень ТГ в крови увеличивается более чем на 25 %, то РЙТ признают неэффективной [104]. По данным литературы при лечении МтсЛ данная процедура эффективна приблизительно в 60 % случаев, а неэффективна – в 20 %, причем независимо от пола пациентов. При этом очень важен возрастной аспект, поскольку у больных старше 60 лет эффективная РЙТ имеет место лишь в 45 % случаях, а неэффективная уже в 40 % [104].

Если РЙТ эффективна, то лечение пациента продолжают повторяющимися курсами с интервалом в 4-6 мес на протяжении первых 2 лет после операции, затем этот интервал пролонгируют [97]. Между курсами РЙТ пациентам назначают супрессивную терапию левотироксином (опять-таки, в течение первых 2-3 лет после операции), чтобы уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке не превышал 0,1 мкЕд/л. Так же поступают и при стабилизации процесса. В случаях не эффективной РЙТ мнения специалистов о целесообразности ее продолжения расходятся. При этом большинство настаивают на альтернативных методах лечения – химиотерапия, таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ. Но при принятии решения, в любом случае, помимо изменения уровня ТГ в крови, оценивают и другие аспекты – результаты КТ или МРТ, общее состояние больных, сопутствующие заболевания и др.

При лечении пациентов с радиойод-чувствительными МтсЛ обычно применяют активности ^{131}I , которые находятся в диапазоне от 3,7 до 7,4 ГБк (100-200мКи). При этом соблюдается принцип: чем крупнее метастаз/метастазы, тем большую активность ^{131}I следует назначать пациенту [86]. Применение высокой активности ^{131}I (7,4 ГБк), которую назначают, как правило, при агрессивных подтипах карциномы или крупных МтсЛ, по мнению авторов, абсолютно безопасно для больного. Однако при еще большем ее повышении следует оценивать уровень радиоактивности в крови, поскольку превышение отметки в 2 Гр может привести к миелотоксичности [86]. Для детей активность ^{131}I назначают исходя из массы тела – 1-2 мКи (37-74 МБк) на 1 кг массы тела [97].

Хотелось бы обратить внимание на то, что описаны случаи, когда у пациентов с радиойод-чувствительными МтсЛ, при проведении позитронной эмиссионной томографии (PET) с ^{124}I , обнаруживается существенное отличие в интенсивности накопления изотопа в разных метастазах, и даже в пределах одного опухолевого очага [99]. Именно гетерогенностью метастазов можно объяснить неэффективность или недостаточную эффективность РЙТ у некоторых пациентов, несмотря на интенсивное поглощение изотопа метастазами при сцинтиграфии тела, [96]. В таких случаях настоятельно рекомендуется на протяжении всего подготовительного периода перед РЙТ особо тщательно контролировать необходимый уровень ТТГ (более 30 мкЕд/л), придерживаться соответствующей диеты и избегать экзогенного поступления йода в организм, включая йод-содержащие контрасты, применяемые в диагностических процедурах. Как показывают исследования, элиминация йода после проведения КТ с йод-содержащими контрастными препаратами происходит лишь через 1 мес [79].

Есть еще один аспект, заслуживающий рассмотрения при лечении МтсЛ с помощью РЙТ. Достичь необходимого для проведения РЙТ уровня ТТГ можно двумя разными подходами: стимуляцией эндогенного ТТГ или введением экзогенного рекомбинантного гомона (рТТГ) – препарат Тироген (Genzyme Transgenics Corporation, Cambridge, MA). В первом случае больному минимум на 3 нед (максимум на 4-5 нед) отменяют L-тироксин, а подход называют «отменой тиреоидных гормонов». Если у пациента ярко выражены симптомы гипотиреоза, врачи допускают возможность приема Т3 (на 2-3 нед), который, в отличие от Т4, имеет небольшой фармакологический полупериод жизни (около 10 часов), но и его отменяют за 2 нед до РЙТ [78, 86]. При

использовании экзогенного рТТГ, больному через день делают две в/м инъекции Тирогена по 0,9 мг и через 24 часа после последней дают радиоактивный йод [78, 86].

Каждый из подходов имеет свои преимущества и недостатки. Поскольку Тироген назначают на фоне терапии L-тироксином, это позволяет избежать гипотиреоза и, естественно, благоприятно сказывается на самочувствии больных. Кроме того, при таком подходе снижена радиационная нагрузка на экстрагипотиреоидные ткани, поскольку в эутиреоидном состоянии не нарушается почечный клиренс йода и уровень радиоактивности в крови приблизительно на 35 % ниже, чем у больных с эндогенной стимуляцией ТТГ [86]. Учитывая все вышеизложенное, некоторые авторы гипотетически полагают, что применение рТТГ может снизить риск развития вторичных злокачественных опухолей и почечных осложнений [76, 123]. Однако некоторые клиницисты даже при использовании Тирогена рекомендуют отменять прием L-тироксина за несколько дней до инъекций препарата и возобновлять гормональную терапию лишь спустя несколько суток после приема радиойода [60]. Такой подход (в литературе часто используется термин «мини-отмена») они объясняют тем, что в 100 мкг L-тироксина содержится почти 65 мкг йодида, который может конкурировать с радиоактивным изотопом при РЙТ.

Преимущества стимуляции эндогенного ТТГ – пролонгированное повышение уровня ТТГ. Именно таким образом радиологи предлагают проводить РЙТ пациентам с МтсЛ, поскольку считают, что пролонгированное повышение уровня ТТГ обычно приводит к более интенсивному захвату изотопа неопластическими очагами по сравнению с кратковременным эффектом рТТГ [22, 48, 86]. По их мнению, лечение отдаленных метастазов с применением экзогенного рТТГ допустимо лишь в тех случаях, когда невозможно достичь необходимого повышения уровня ТТГ отменой L-тироксина или же когда длительное гипотиреоидное состояние с ярко выраженной клинической симптоматикой может привести к усугублению имеющихся сопутствующих заболеваний.

Хотя имеет место и другая точка зрения. Ее сторонники апеллируют тем, что показатели выживаемости среди пациентов с МтсЛ, проходивших лечение РЙТ на фоне отмены тиреоидных гормонов и при использовании рТТГ одинаковы, а общее самочувствие последних несопоставимо лучше [108, 110]. Вместе с тем, в таких работах приводятся данные лишь о 5-летнем периоде наблюдения за больными, которых подготавливали к РЙТ с помощью рТТГ. Результаты более длительного периода (10-20-30 лет) в современной литературе отсутствует. Поэтому в настоящее время превалирует точка зрения, что РЙТ по поводу МтсЛ, проводимая на фоне рТТГ, может быть показана лишь отдельным пациентам с рядом выраженных сопутствующих заболеваний (в частности, сердечно-сосудистая, почечная и печеночная патология), для которых даже кратковременный ятрогенный гипотиреоз представляет угрозу для жизни, или же пациентам с патологией гипофиза, при которой невозможно достичь повышения уровня ТТГ [15, 98]. Кроме того, в клинической практике описаны случаи массивных функционально-активных МтсЛ, при которых не удавалось достичь необходимого повышения уровня ТТГ в крови. Применение же экзогенного рТТГ позволяло решить эту проблему и достичь стабилизации процесса [84].

Эффективность проведенного лечения при МтсЛ оценивают по следующим функциональным параметрам – уровень ТГ в крови, результаты сканирования тела с

радиоактивным йодом, данные КТ или МРТ. По результатам проведенного лечения пациентов разделяют на несколько категорий: полная ремиссия, стабилизация процесса (или не полная частичная ремиссия), и прогрессирование заболевания.

Состояние полной ремиссии констатируют, когда нет накопления изотопа йода в области грудной клетки на сцинтиграфии, отсутствуют образования по результатам КТ или МРТ, не определяется ТГ в крови или его уровень ниже 10 нг/мл в гипотиреотическом статусе, а также не определяются антитела к ТГ в крови [97, 104]. Такие результаты лечения фиксируют приблизительно у 45 % пациентов с радиоiod-чувствительными МтсЛ, а достигается оно, как правило, при средней кумулятивной активности изотопа 600 мКи [24, 97]. Полная ремиссия наиболее часто имеет место у молодых пациентов с мелкими МтсЛ, которые не накапливают фтор-деокси-глюкозу при PET или степень ее накопления очень низкая [20, 24, 87]. После достижения полной ремиссии рецидивы возникают очень редко – менее чем в 10 % случаев, хотя невысокий уровень ТГ в крови (менее 2 нг/мл) периодически фиксируют у многих пациентов [24, 97].

О стабилизации процесса говорят тогда, когда отсутствует положительная динамика по каким-либо из выше перечисленных критериев или даже по всем, но ухудшения нет. Совершенно очевидно, что в таких случаях проводимое лечение мало эффективно, при этом риск развития побочных эффектов РИТ, включая развитие вторичных солидных раков и лейкемии существенно возрастает [92]. В подобных ситуациях решение о продолжении лечения с помощью РИТ принимается очень взвешенно (особенно если суммарная активность ^{131}I превышает 22 ГБк – 600мКи), с учетом разных факторов – эффективность предыдущих курсов РИТ, интенсивность и характер поглощения изотопа йода при сцинтиграфии, степень и равномерность накопления фтор-деокси-глюкозы при PET, а также информация о побочных реакциях РИТ и сопутствующих заболеваниях пациента [24, 97].

Прогрессирование заболевания имеет место, когда размеры МтсЛ увеличиваются и растет уровень ТГ в крови [97]. Чаще всего это происходит при утрате опухолевыми клетками способности поглощать изотоп йода, т.е. изначально радиоiod-чувствительные МтсЛ становятся радиоiod-резистентными. При этом возможна ситуация, когда одни метастатические очаги интенсивно накапливают изотоп йода и поддаются лечению, а другие не аккумулируют ^{131}I и увеличиваются в размерах [24, 97]. Однако наиболее непонятными являются случаи, когда у пациента имеет место активное накопление изотопа йода во всех опухолевых очагах, но после РИТ они не уменьшаются или даже увеличиваются в размерах на фоне сохранения или увеличения уровня ТГ в крови [111]. Механизм этого явления остается неизвестным, а такие метастазы, несмотря на выраженную способность аккумулировать ^{131}I , рассматривают как радиоiod-резистентные. Подходы, применяемые при их лечении, будут рассмотрены ниже.

Хотелось бы отметить, что прогрессию заболевания при изначально радиоiod-чувствительных МтсЛ радиологи констатируют достаточно редко – менее чем в 10 % случаев [97]. И здесь, опять-таки, наиболее значимым фактором риска является возраст пациентов. В частности, по данным литературы, у лиц молодого возраста (0-19 лет) такое течение заболевания врачами не зафиксировано, у пациентов в возрасте 20-59 лет –

прогрессия заболевания имеет место лишь в 3-5 %, а вот у лиц старше 60 лет – уже в 20 % случаев [104].

В целом, прогноз для больных с радиоiod-чувствительными МтсЛ достаточно благоприятный: 5-10-15-летняя выживаемость составляет 87 %, 69 % и 56 %, соответственно [104]. При этом, данные показатели несколько выше у женщин (85 %, 72 % и 63 %), чем у мужчин (81 %, 67 % и 56 %), хотя разница и не является статистически значимой [104]. Более показательными являются другие аспекты. В частности, возрастной. У лиц старше 40 лет показатели 5-10-15-летней выживаемости (77 %, 59 % и 32 %) достоверно ниже, чем у пациентов моложе 40 лет (91 %, 80 % и 67 %). Еще большая разница наблюдается между пациентами только с МтсЛ (или МтсЛ + лимфатические узлы шеи) и пациентами, у которых МтсЛ сочетаются с наличием отдаленных метастазов другой локализации, особенно в костях. У больных только с МтсЛ показатели 5-10-15-летней выживаемости составляют 90 %, 74 % и 61 %, соответственно, а при сочетании МтсЛ с другими отдаленными метастазами – всего лишь 45 %, 34 % и 17 % [104]. В дополнение к сказанному, обнадеживающим фактом является то, что сочетание МтсЛ и отдаленных метастазов другой локализации имеет место не часто, не более чем в 12-15 % от всех случаев с отдаленными метастазами, и опять таки, как правило, у пациентов пожилого возраста [94, 104].

Если с радиоiod-чувствительными МтсЛ ситуация достаточно благоприятная, то радиоiod-резистентные МтсЛ являются большой проблемой и для врачей, и для пациентов. Показатели 5-10-15-летней выживаемости в таких случаях составляют лишь 69 %, 38 % и 20 %, соответственно, а средняя продолжительность жизни после выявления таких метастазов – всего 3-6 лет [24]. К счастью, радиоiod-резистентные метастазы при раке ЩЖ фиксируют достаточно редко, приблизительно в 4-5 случаях на миллион [117]. Так, например, во Франции диагностируют около 250 таких случаев в год [95]. При этом хотелось бы отметить, что данная статистика учитывает не только пациентов с высокодифференцированным раком ЩЖ (папиллярным и фолликулярным), но и с низкодифференцированным (в частности, инсулярным). Кроме того, приведенные данные включают все отдаленные метастазы – и в кости, и в мозг, и в другие органы. Таким образом, статистика конкретно по радиоiod-резистентным МтсЛ будет на порядок лучше.

Обычно пациентов с радиоiod-резистентными метастазами дифференцированного рака ЩЖ разделяют на 4 категории: 1) пациенты с метастазами, клетки которые изначально не накапливали радиоiod; 2) пациенты, у которых МтсЛ утратили способность аккумулировать изотоп йода в процессе лечения с помощью РИТ; 3) пациенты, у которых часть метастазов накапливают радиоiod, а часть – не накапливают; 4) пациенты, у которых отмечается прогрессия заболевания, несмотря на то, что метастазы активно аккумулируют ¹³¹I [111].

Поскольку при радиоiod-рефрактерных метастазах РИТ абсолютно не эффективна, в клинической практике для их лечения применяют следующие подходы: супрессивная терапия тиреоидными гормонами, оперативное удаление, химиотерапия, таргетная терапия. Независимо от выбранной тактики лечения, больные с радиоiod-рефрактерными МтсЛ обязательно проходят регулярные обследования с интервалом 3-9

мес для оценки состояния процесса [97]. Основные методы обследования при этом – определение уровня ТГ в крови, КТ или ПЕТ/КТ, с помощью которых клиницисты отслеживают возможную прогрессию заболевания, в том числе и появление отдаленных метастазов другой локализации – кости, печень, почки, кишечник и др.

Если возможно хирургическое удаление МтсЛ – то естественно, что в случае радиоiod-рефрактерных метастазов, это оптимальный вариант лечения [86]. Однако такой подход возможен лишь в редких случаях, как правило, при солитарных крупных опухолевых очагах [55].

У многих пациентов с радиоiod-резистентными МтсЛ, несмотря на агрессивный характер заболевания, болезнь может долгое время протекать бессимптомно, особенно у лиц молодого возраста с мелкими МтсЛ. В таких случаях пациентам показана длительная супрессивная терапия тиреоидными гормонами, поскольку альтернативные препараты достаточно токсичны. При этом им необходимо регулярно (каждые 3-6 мес) обследоваться, чтобы, при необходимости, вовремя поменять тактику лечения [95, 116].

При назначении пациентам с радиоiod-резистентными МтсЛ системного, более агрессивного лечения (химиотерапия или таргетная терапия), клиницисты учитывают целый ряд параметров, таких как степень прогрессирования заболевания, появление новых опухолевых очагов, в том числе и в других органах и тканях, спектр локальных симптомов, сопутствующих заболеваний, а также риск осложнений при предполагаемом лечении. Прогрессию заболевания констатируют по двукратному и более повышению уровня ТГ в крови [69]. При этом факт прогрессии заболевания должен быть обязательно подтвержден другими диагностическими методами – КТ, МРТ. Ряд клиницистов предлагают использовать для этого систему RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Это оценочные критерии реакции на лечение, принятые ВОЗ для солидных опухолей [10, 85]. В соответствии с версией 1.1 этой системы выделяют следующие категории реакции на лечение: 1) абсолютная эффективность, когда фиксируют полное исчезновение опухолевых очагов; 2) частичная эффективность – суммарная площадь опухолевого поражения сокращается более чем на 30 %; 3) прогрессия заболевания – увеличение суммарной площади опухолевого поражения на 20 % и более; и 4) стабильное состояние – промежуточная ситуация между 2 и 3 пунктом, т.е. либо суммарная площадь опухолевого очага/очагов сокращается менее, чем на 30 %, либо она незначительно увеличивается (менее, чем на 20 %) [10, 85]. Естественно, что в случае радиоiod-резистентных МтсЛ систему RECIST используют для констатации частичной ремиссии, стабильного состояния и прогрессии заболевания, поскольку эффективных методов лечения таких метастазов, приводящих к полной ремиссии заболевания, на сегодняшний день, к сожалению, нет.

Выбор лечения осуществляется следующим образом. Пациентам с мелкими (менее 1 см) МтсЛ, без признаков прогрессии заболевания, ни химиотерапию, ни таргетную терапию обычно не назначают, но при этом их обязательно проверяют каждые 3-6 мес [95, 116]. Потенциальными кандидатами для системного агрессивного лечения (химиотерапия или таргетная терапия) являются больные со множественными МтсЛ, размеры каждого из которых не менее 1-2 см, и у которых в течении 12 мес имеет место прогрессия заболевания [97]. Кроме того, такое лечение может быть назначено и

больным без признаков прогрессирования метастатического процесса на основании результатов PET (интенсивное накопление фтор-деокси-глюкозы) или при агрессивном гистологическом подтипе первичной опухоли [20, 87, 90].

Химиотерапию, или как ее чаще называют в зарубежных первоисточниках, «цитотоксичную химиотерапию», чаще всего проводят с помощью доксорубина, который вводят в дозе 60 мг/м² каждые 3-4 недели. Однако, эффективность этого препарата достаточно низкая (достичь стабилизации процесса удается в 0-22 % случаев) [100]. Поэтому в последние годы при лечении радиойодрезистентных метастазов дифференцированного рака ЩЖ чаще стали использовать другие, более эффективные препараты, в частности, гемцитабин, оксалиплатин и таксаны [16, 41, 105]. При их применении, в частности, при цисплатине (в дозе 50 мг/м²), удается добиться частичной ремиссии в 20 %, а стабилизации процесса – в 30 % случаев [41]. Однако чувствительность клеток дифференцированных карцином ЩЖ ко всем цитостатикам широкого спектра, в том числе и вышеперечисленным, достаточно низкая, эффект не стабильный, а токсичность этих препаратов для организма, напротив, очень высокая. Поэтому актуальным современным направлением в лечение радиойодрезистентных метастазов дифференцированного рака ЩЖ стала таргетная терапия.

Развитию данного направления способствовали успехи фундаментальных исследований и, в первую очередь, молекулярно-биологических, благодаря которым были расшифрованы ключевые механизмы канцерогенеза и научно обоснованы потенциальные мишени для таргетной терапии. В частности, известно, что в преобладающем большинстве дифференцированных карцином идентифицированы те или иные генетические нарушения (точечные мутации в генах *RAS*, *BRAF*, перестройки *RET/PTC*, *TRK*), индукция которых приводит к активации сигнального каскада митоген активируемых киназ (МАРК), что и обуславливает пролиферацию и дедифференциацию опухолевых клеток, и, как результат – прогрессию заболевания [34, 53]. Поэтому наиболее перспективными, в настоящее время, являются разработки, направленные на создание препаратов, ингибирующих разные звенья МАРК. Этот класс препаратов так и называют – ингибиторы тирозинкиназ, представителями которых являются: Мотесаниб (Motesanib), Акситениб (Axitinib), Сорафениб (Sorafenib), Сунитиб (Sunitinib), Пазопаниб (Pazopanib), Ленватаниб (Lenvatinib), Вандетаниб (Vandetanib), Кабозантиниб (Cabozantinib) [93]. Их клинические испытания при лечении радиойод-рефрактерных метастазов тиреоидного рака проводят в разных клиниках мира и, как показывают результаты, у 0-59 % пациентов удается достичь частичной ремиссии заболевания или стабилизации процесса. При анализе эффективности данных препаратов также часто используют термин «выживаемость без прогрессирования заболевания» (ИБП).

Наибольшее число исследований было проведено с использованием Сорафениба. Этот препарат уже прошел III фазу клинических испытаний, которые продемонстрировали, что при его назначении больным с радиойод-рефрактерными метастазами имеет место положительная динамика. В частности, увеличиваются показатели ИБП до 10,8 мес по сравнению с 5,8 мес при плацебо, однако состояние частичной ремиссии было фиксировано лишь в отдельных случаях, к тому же у большинства пациентов проявлялись

побочные реакции, в результате которых 64 % пациентов пришлось снизить дозу Сорафениба, а 19 % отменить препарат совсем [8].

В качестве более успешных ингибиторов тирозинкиназ в настоящее время рассматривают Пазопаниб, Ленватаниб и Кабозантиниб, так как при их применении более чем в 50 % случаев удается достичь положительных результатов [93]. В частности, клинические исследования Ленватиниба, которые проводили на 392 пациентах с радиоiod-рефрактерными метастазами дифференцированного рака ЩЖ с признаками прогрессии заболевания на протяжении 13 мес, продемонстрировали значительное удлинение ИБП по сравнению с плацебо (18,3 мес и 3,6 мес, соответственно), а также констатировали, по системе RECIST, частичную и даже полную эффективность препарата у 65 % и 2 % пациентов, соответственно [97]. Однако, практически у всех больных имели место побочные реакции. Чаще всего они проявлялись в виде гипертензии (68 %), утомляемости (64 %), диарреи (59 %) и снижения аппетита (50 %). Кроме того, у 32 % пациентов была зафиксирована протеинурия, а у 11 % –тромбоэмболия. В результате, 68 % пациентам доза Ленватиниба была снижена, а 14 % препарат был отменен совсем. Аналогичные результаты были представлены и по другим ингибиторам тирозинкиназ – Пазопанибу и Кабозантинибу [6, 8].

В рамках данного обзора мы не будем рассматривать результаты клинических испытаний всех перечисленных препаратов таргетной терапии, а лишь обобщим их и выделим наиболее важные моменты. Показатели ИБП увеличиваются на 3-15 мес при использовании любых ингибиторов, стабилизация процесса имеет место в 0-59 %, частичная ремиссия в 0-65 % случаев. Поскольку все ингибиторы тирозинкиназ обладают высокой степенью токсичности, их назначают лишь пациентам с выраженными и документально подтвержденными признаками прогрессии опухолевого процесса, когда все иные подходы исчерпаны, а лечение проводят под тщательным наблюдением врачей, с учетом имеющихся сопутствующих заболеваний. Наиболее частыми побочными реакциями при таргетной терапии являются: утомляемость, слабость, гипертензия, кожные реакции, почечные и сердечно-сосудистые нарушения, включая тромбэмболию [97]. Из-за обострения сопутствующих заболеваний и/или развития осложнений у 11-73 % пациентов возникает необходимость в снижении дозы препарата и в 7-25 % случаев терапию приходится отменять [97]. Фиксируют и летальные случаи. Все вышеизложенное касается пациентов с радиоiod-резистентными метастазами тиреоидного рака разной локализации. Исследований, в которые вошли бы пациенты только с МтсЛ, нет. Вместе с тем многие клиницисты отмечают, что таргетная терапия более эффективна при метастазах в лимфатические узлы и легкие, чем при метастазировании в кости [97].

Кроме того, как показала практика, далеко не второстепенное значение для индивидуального подхода к лечению пациентов имеют молекулярно-генетические характеристики опухолей. В частности, было установлено, что метастазы *BRAF*-положительных карцином лучше поддаются лечению Мотесанибом, чем *BRAF*-негативных [101]. Поскольку уже существуют препараты, являющиеся ингибиторами разных звеньев и уровней MAPK, скрининг генетических мутаций позволит осуществлять селективный отбор пациентов для адекватной таргетной терапии. В частности, в клинические испытания препаратов Вемурафениб и Дабрафениб (ингибиторы *BRAF*-киназы), уже

включают только пациентов, у которых идентифицированы активирующие мутации *BRAF*^{V600E} [28]. Для пациентов с *RAS*-позитивными карциномами ЩЖ в качестве эффективного препарата рассматривают ингибитор MEK-киназы – Селюметиниб [39].

Фундаментальные молекулярно-биологические исследования показали, что помимо MAPK, при канцерогенезе модулируются и другие пути трансдукции внутриклеточных сигналов – фосфотидилинозитол-3-киназный (PI3K), β -катениновый, а также каскады, ассоциированные с рецепторами факторов роста сосудистого эндотелия (VEGFR), фибробластов (FGFR), тромбоцитов (PDGFR) и другие [34]. Поэтому в таргетной терапии рака могут применяться препараты, ингибирующие разные звенья разных сигнальных каскадов, вовлеченных в канцерогенез. В частности, в литературе есть ссылки и на клинические испытания препаратов, являющихся ингибиторами циклооксигеназы-2 – Целекоксиб (Celecoxib) [71]; ингибиторами деацетилазы гистонов – Вориностат (Vorinostat) [115]; ингибиторами ангиогенеза – Талидомид (Thalidomide) и Леналидомид (Lenalidomide) [2]. Известно, что у некоторых пациентов с радиоiod-резистентными метастазами дифференцированного рака обнаружены мутации гена ALK (киназы анапластической лимфомы), которые могут быть мишенью ингибиторов ALK [46]. И исследования в данном направлении продолжаются, причем как по выявлению новых потенциальных мишеней, так и по созданию соответствующих ингибиторов.

Касаясь длительности лечения ингибиторами тирозинкиназ, можно отметить следующее. Обычно оно по возможности длительное, т.е. насколько позволяет их токсичность. А один из ключевых вопросов таргетной терапии – когда следует отменять препараты: в случае прогрессии заболевания или при снижении реакции на лечение. Клинические исследования показали, что даже на фоне постоянного приема ингибиторов тирозинкиназ со временем заболевание прогрессирует, причем в ряде случаев достаточно стремительно [122]. Пациентам, у которых процесс прогрессирования медленный, лечение продолжают до тех пор, пока оно приносит пользу. При этом рассматривают возможность замены одних препаратов на другие, например, после ингибиторов тирозинкиназ назначают препараты другого спектра действия, например, ингибиторы ангиогенеза [17, 66].

Таким образом, в результате успешного симбиоза науки и практики современная медицина располагает широким спектром методов выявления и лечения МТЛ дифференцированного рака ЩЖ, а прогрессивное развитие современных научных направлений, в частности молекулярной эндокринологии, открывает новые горизонты и новые перспективы для выбора адекватных индивидуальных подходов к больным, включая тех, кого еще в недалеком прошлом считали абсолютно безнадежными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aboelnaga E. M., Ahmed R. A. Difference between papillary and follicular thyroid carcinoma outcomes: an experience from Egyptian institution // *Cancer Biol. Med.* – 2015. – Vol. 12, N 1. – P. 53-59.
2. Ain K. B., Lee C., Williams K. D. Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17, N 7. – P. 663–670.
3. Avram A. M. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification // *J. Nucl. Med.* – 2012. – Vol. 53. – P. 754-764.
4. Axelsson T. A., Hrafnkelsson J., Olafsdottir E. J., Jonasson J. G. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a population-based study in Iceland // *Thyroid.* – 2015. – Vol. 25, N 2. – P. 216-220.
5. Bai S., Baloch Z. W., Samulski T. D. et al. Poorly differentiated oncocytic (hürthle cell) follicular carcinoma: an institutional experience // *Endocr. Pathol.* – 2015. – Vol. 26, N 2. – P. 164-169.
6. Bible K. C., Suman V. J., Molina J. R. et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancer: results of a phase 2 consortium study // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 962-972.
7. Brierley J., Tsang R., Panzarella T., Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years // *Clin. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 63. – P. 418-427.
8. Brose M. S., Nutting C. M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384. – P. 319-328.
9. Cabanillas M. E., Brose M. S., Holland J. et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 24. – P. 962-972.
10. Canals-Lambarri M, Canals-Cifuentes A, Barros-Rocco A, Barros-Nelson P, Assessment of the Usefulness of the Quantitative Methods for the Response Evaluation of Solid Tumors: Analysis Using Four Cancer Types // *Rev. Invest. Clin.* – 2015. – Vol. 67, N 3. – P. 182-190.
11. Chen A., Y., Jemal A., Ward E. M. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2009. – Vol. 115. – P. 3801-3807.
12. Chindris A. M., Casler J. D., Bernet V. J. et al. Clinical and molecular features of Hürthle cell carcinoma of the thyroid // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, N 1. – P. 55-62.
13. Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* – 2006. – Vol. 16, N 2. – P. 109-142.

14. Costa A. M., Herrero A., Fresno M. F. et al. BRAF mutation associated with other genetic events identifies a subset of aggressive papillary thyroid carcinoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2008. – Vol. 68, N 4. – P. 618-634.
15. Coura-Filho G. B., Willegaignon J., Buchpiguel C. A., Sapienza M. T. Effects of Thyroid Hormone Withdrawal and Recombinant Human Thyrotropin on Glomerular Filtration Rate During Radioiodine Therapy for Well-Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. – 2015. – Vol. 25, N 12. – P. 1291-1296.
16. Crouzeix G., Michels J., Sevin E. et al. Unusual short-term complete response to two regimens of cytotoxic chemotherapy in patient with poorly differentiated thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 3046-3050.
17. Dadu R., Cabanillas M. E. Optimizing therapy for radioactive iodine-refractory differentiated cancer: current state of the art and future directions // *Minerva Endocrinol.* – 2012. – Vol. 37, N 4. – P. 335-356.
18. Dadu R., Devine C., Hernandez M. et al. Role of salvage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 2086-2094.
19. Darre T., Amana B., Pegbessou E. et al. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Togo // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16, N 15. – P. 6715-6717.
20. 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. – Vol. 18. – P. 159-169.
21. DeLellis R., Lloyd R., Heitz Ph., Eng Ch. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. – Lyon : IARC Press, 2004. – 320 p.
22. Diessl S., Holzberger B., Mäder U. et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2012. – Vol. 76, N 4. – P. 586-592.
23. Durand S., Ferraro-Peyret C., M. Joufre C. et al. Molecular characteristics of papillary thyroid carcinomas with BRAF mutation or RET/PTC rearrangement: relationship with clinico-pathological features // *Endocrinol. Relat. Cancer*. – 2009. – Vol. 16, N 2. – P. 467-481.
24. Durante C., Hady N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 2892-2899.
25. Dzepina D., Zurak K., Petric V., Cupic H. Pathological characteristics and clinical perspectives of papillary thyroid cancer: study of 714 patients // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2014. – Vol. 271, N 1. – P. 141-148.
26. Dzodic R., Buta M., Marcovich I. et al. Surgical management of well-differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: 33 years of experience of a single institution in Serbia // *Endocr. J.* – 2014. – Vol. 61, N 11. – P. 1079-1086.
27. Elisei R., Ugolini C., Viola D. et al. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 10. – P. 3943-3949.

28. Flaherty K. T., Puzanov I., Kim K. B. et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastases // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 809-819.
29. Gandolfi G., Ragazzi M., Frasoldati A. et al. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 172, N 4. – P. 403-413.
30. Ganly I., Wang L., Tuttle R. M. et al. Invasion rather than nuclear features correlates with outcome in encapsulated follicular tumors: further evidence for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant // *Hum Pathol.* – 2015. – (on-line, doi: 10.1016/j.humpath.2015.01.010).
31. Garg A., Chopra S., Ballal S. et al Differentiated thyroid cancer in patients over 60 years of age at presentation: a retrospective study of 438 patients // *J. Geriatr. Oncol.* – 2015. – Vol. 6, N 1. – P. 29-37.
32. Golffredo P., Sosa JA, Roman SA. Differentiated thyroid cancer presenting with distant metastases: a population analysis over two decades // *World J. Surg.* – 2013. – Vol. 37, N 7. – P. 1599-1605.
33. Gouveia C., Can N. T., Bostrom A. et al. Lack of association of BRAF mutation with negative prognostic indicators in papillary thyroid carcinoma: the University of California, San Francisco, experience // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 139, N 11. – P. 1164-1170.
34. Greco A., Borrello M. G., Miranda C. et al. Molecular pathology of differentiated thyroid cancer // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2009. – Vol. 53. – P. 440-445.
35. Haq M., Hammer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2005. – Vol. 63, N 1. – P. 87-93.
36. Harari A., Li N., Yen M. W. Racial and socioeconomic disparities in presentation and outcome of well-differentiated cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, N 1. – P. 133-141.
37. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C. et al. American thyroid Association management guidelines for adults patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* – 2015 (in press).
38. Hegerova L., Griebeler M. L., Reynold J. P. et al. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 38, N 4. – P. 338-342.
39. Ho A. L., Grewal R. K., Leboeuf R. et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 623-632.
40. Hollenbeak C. S., Boltz M. M., Schaefer E. W. et al. Recurrence of differentiated thyroid cancer in the elderly // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 168, N 4. – P. 549-556.
41. Hussein O., Karen D., Zidan J. Cisplatin based chemotherapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma refractory to I131 treatment // *Indian. J. Med. Paediatr. Oncol.* – 2013. – Vol. 34, N 4. – P. 234-237.
42. Ilgan S., Karacalioglu A. O., Pabuscu Y. et al. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2004. – Vol. 31. – P. 825-830.

43. Ito Y., Miyauchi A., Kobayashi K., Miya A. Prognosis and growth activity depend on patient age in clinical and subclinical papillary thyroid carcinoma // *Endocr. J.* – 2014. – Vol. 61, N 3. – P. 205-231.
44. Ito Y., Yoshida H., Maruo R. et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients // *Endocr J.* – 2009. – Vol. 56, N 1. – P. 89-97.
45. Jeong J. S., Kim H. K., Lee C. R. et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome // *J. Korean Med. Sci.* – 2012. – Vol. 27, N 8. – P. 883-889.
46. Kelly L. M., Barila G., Liu P. et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111. – P. 4233-4238.
47. Kim T. Y., Kim W. G., Kim W. B., Shong Y. K. Current status and future perspectives in differentiated thyroid cancer // *Endocrinol. Metab. (Seoul).* – 2014. – Vol. 29, N 3. – P. 217-225.
48. Klubo-Gwiedzinska J., Burman K. D., Van Nostrand D. et al. Potential use of recombinant human thyrotropin in the treatment of distant metastases in patients with differentiated thyroid cancer // *Endocr. Pract.* – 2013. – Vol. 19, N 1. – P. 139-148.
49. Krook K. A., Fedewa S. A., Chen A. Y. Prognostic indicators in well-differentiated thyroid carcinoma when controlling for stage and treatment // *Laryngoscope.* – 2015. – Vol. 125, N 4. – P. 1021-1027.
50. Latrofa F., Ricci D., Montanelli L. et al. Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, N 7. – P. 2380-2387.
51. Lee J., Soh E. Y. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis clinical outcomes and prognostic factors // *Ann. Surg.* – 2010. – Vol. 251, N 1. – P. 114-119.
52. Lee Y. S., Lim H., Chang H. S., Park Ch. S. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinoma at autopsy // *J. Korean. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 29. – P. 676-679.
53. Leeman-Neill R. J., Brenner A. V., Little M. P. et al. RET/PTC and PAX8/PPAR γ chromosomal rearrangements in post-Chernobyl thyroid cancer and their association with iodine-131 radiation dose and other characteristics // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119, N 10. – P. 1792-1799.
54. Lei S., Ding Z., Ge J., Zhao D. Association between prognostic factors and clinical outcome of well-differentiated thyroid carcinoma: a retrospective 10-year follow-up study // *Oncol. Lett.* – 2015. – Vol. 10, N 3. – P. 1749-1754.
55. Lin J. D., Hsueh C., Chao T. C. Long-term follow-up of the therapeutic outcomes for papillary thyroid carcinoma with distant metastases // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, N 26. – P. e1063. (Published online, doi: 10.1097/MD.0000000000001063)

56. Liu Z., Wang L., Yi P. et al. Risk factors for central lymph node metastasis of patients with papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2014. – Vol. 7, N 3. – P. 932-937.
57. Lo T. E., Uy A. T., Maningat P. D. Well-differentiated thyroid cancer: the Philippine general hospital experience // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. – 2016. (in press).
58. Lubana SS, Singh N, Tuli SS, Bashir T, Sachmechi I, Kemeny MM. Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer with Bilateral Renal Metastases Discovered Incidentally During Work-Up of Primary Endometrial Cancer: A Rare Occurrence // *Am J Case Rep.* – 2015. – Vol. 16, N 16. – P. 459-468.
59. Lubitz C. C., Kong C. Y., McMahon P. M. et al. Annual financial impact of well-differentiated thyroid cancer care in the United States // *Cancer.* – 2014. – Vol. 120, N 9. – P. 1345-1352.
60. Luster M., Hendkiewicz-Junak D., Grossi A. et al. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* – 2009. – Vol. 94, N 10. – P. 3948-3953.
61. Machens A., Dralle H. Disease-free survival and time bias in long-term follow-up after complete resection of localized well-differentiated cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18, N 2. – P. 600-618.
62. Machens A., Dralle H. Correlation between the number of lymph node metastases and lung metastasis in papillary thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, N 12. – P. 4375-4382.
63. Madani A., Jozaghi Y., Tabah R. et al. Rare metastases of well-differentiated thyroid cancer: a systematic review // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22, N 2. – P. 460-466.
64. Markovina S., Grigsby P. W., Schwarz J. K. et al. Treatment approach, surveillance, and outcome of well-differentiated thyroid cancer in childhood and adolescence // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 24, N 7. – P. 1121-1126.
65. 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. – Vol. 265. – P. 902-909.
66. Massicotte M., Brassard M., Claude-Desroches M. et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinoma: a retrospective study of the TUTHYREF network // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 170. – P. 575-582.
67. McKelvie P. A., Chan F., Yu Y. et al. The prognostic significance of the BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma detected by mutation-specific immunohistochemistry // *Pathology.* – 2013. – Vol. 45, N 7. – P. 637-644.
68. Mehra S., Tuttle R. M., Milas M. et al. Database and registry research in thyroid cancer: striving for a new and improved national thyroid cancer database // *Thyroid.* – 2015. – Vol. 2. – P. 157-168.
69. 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. – Vol. 21. – P. 707-716.

70. Morrison S. A., Suh H., Hodin R. A. The surgical management of thyroid cancer // Rambam Maimonides Med. J. – 2014. – Vol. 5, N 2. – e0008 (Published online, doi: 10.5041/RMMJ.10142. eCollection 2014).
71. Mrozek E., Kloos R. T., Ringel M. D. et al. Phase II study of celecoxib in metastatic differentiated thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. - Vol. 91, N 6. – P. 2201–2204.
72. Musholt T. J., Musholt P. B., Khaladj N. et al. Prognostic significance of RET and NTRK1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma / // Surgery. – 2000. – Vol. 128, N 6. – P. 984–993.
73. Nadig M. R., Pant G. S., Bal C. Usefulness of ^{99m}Tc-pertechnetate single-photon emission computed tomography in remnant mass estimation of postsurgical patients of differentiated thyroid cancer during internal dosimetry // Nucl. Med. Commun. – 2008. – Vol. 29, N 9. – P. 809-814.
74. Nixon I. J., Whitcher M. M., Palmer F. L. et al. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland // Thyroid. – 2012. – Vol. 22, N 9. – P. 884-889.
75. Okamoto S., Shiga T., Uchiyama Y. et al. Lung uptake on I-131 therapy and short-term outcome in patients with lung metastasis from differentiated thyroid cancer // Ann. Nucl. Med. – 2014. – Vol. 28, N 2. – P. 81-87.
76. Okere P. C., Olusina D. B., Shamim S. A. et al. Pattern of second primary malignancies in thyroid cancer patients // Niger. J. Clin. Pract. – 2013. – Vol. 16, N 1. – P. 96-99.
77. Okuyucu K., Alagoz E., Arslan N. et al. Clinicopathologic features and prognostic factors of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: comparison with classic variant of papillary thyroid carcinoma // Nucl. Med. Commun. – 2015. – Vol. 36, N 10. – P. 1021-1025.
78. 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. – Vol. 154, N 6. – P. 787-803.
79. Padovani R. P., Kasamatsu T. S., Nakabashi C. 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 post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. – 2012. – Thyroid. – Vol. 22. – P. 926-930.
80. Patel S. S., Goldfarb M. Well-differentiated thyroid carcinoma: the role of post-operative radioactive iodine administration // J. Surg. Oncol. – 2013. – Vol. 107, N 6. – P. 665-672.
81. Pillai S., Gopalan V., Smith R. A., Lam A. K. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma – an update of its clinicopathological features and molecular biology // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2015. – Vol. 94, N 1. – P. 64-73.
82. Pisanu A., Deplano D., Reccia I. et al. Encapsulated papillary thyroid carcinoma: is it a distinctive clinical entity with low-grade malignancy? // J. Endocrinol. Invest. – 2013. – Vol. 36, N 2. – P. 78-83.

83. Pradhan D., Sharma A., Mohanty S. K. Cribiform-morular variant of papillary thyroid carcinoma // *Pathol. Res. Pract.* – 2015. – Vol. 211, N 10. – P. 712-716.
84. Rani D., Kaiser S., Awasare S. et al. Examining recombinant human TSH primed ¹³¹I therapy protocol in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: comparison with the traditional thyroid hormone withdrawal protocol // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2014. – Vol. 41, N 9. – P. 1767-1780.
85. Ratain MJ, Schwartz LH, Maitland ML. Comparative Effects of CT imaging measurement on RECIST end points and tumor growth kinetics modeling // *Clin. Transl. Sci.* – 2016. Vol. 9, N 1. – P. 43-50.
86. Reiners Ch. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures // *Best. Pract. Res.* – 2008. – Vol. 22, N 6. – P. 989-1007.
87. Rivera M., Ghossein R. A., Schoder H. et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. – P. 48-56.
88. Rivera M., Tuttle R. M., Patel S. et al. Encapsulated papillary thyroid carcinoma: a clinico-pathologic study of 106 cases with emphasis on its morphologic subtypes (histologic growth pattern) // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, N 2. – P. 119-127.
89. Rivkees S. A., Mazzaferri E. L., Verburg F. A. et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy // *Endocr. Rev.* – 2011. – Vol. 32, N 6. – P. 798-826.
90. Robbins R. J., Wan Q., Grewal R. K. 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. – Vol. P. 498-505.
91. Ronga G., Filesi M., Montesano T. et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience // *Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2004. – Vol. 48. – P. 12–19.
92. Rubino C., Vathaire F., Dottorini M. E. et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients // *Br. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 47. – P. 266-272.
93. Safavi A., Vijayasekaran A., Guerrero A. New insight into the treatment of advanced differentiated thyroid cancer // *J. Thyroid Res.* – 2012. – (free PMC article. doi: 10.1155/2012/437569).
94. Sampson E., Brierley J., Le L. W. et al. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastases at diagnosis // *Cancer.* – 2007. – Vol. 110, N 7. – P. 1451-1456.
95. Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive-refractory differentiated thyroid cancer // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2. – P. 256-268.
96. Schlumberger M., Lacroix L., Russo D. et al. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 3. – P. 260-269.
97. Schlumberger M., Leboulleux S. Treatment of distant metastases from follicular cell-derived thyroid cancer // *F1000Prime Rep.* – 2015. – (Published online 2015. Doi: 10.12703/P7-22).

98. Schlumberger M., Ricard M., Pouvourville G., Pacini F. How to availability of recombinant human TSH has changed the management of patients who have thyroid cancer // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 3. – P. 641-650.
99. Sgouros G., Kolbert K. S., Sheikh A. et al. Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software // *J. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1366-1372.
100. Sherman S. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma // *Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 464-468.
101. Sherman S. I., Wirth L. J., Droz J. P. et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 31–42.
102. Silva-Viera M., Santos R., Leite V., Limbert E. Review of clinical and pathological features of 93 cases of well-differentiated thyroid carcinoma in pediatric age at the Lisbon Centre of the Portuguese Institute of Oncology between 1964 and 2006 // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2015. – Vol. 79, N 8. – P. 1324-1329.
103. So K., Smith R. E., Davis S. R. Radiotherapy in well-differentiated thyroid cancer: is it underutilized? // *ANZ J. Surg.* – 2015. (in press).
104. Song H. J., Qui Z. L., Shen C. T. et al. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 173. – P. 399-408.
105. Spano J., Vano Y., Vignot S. et al. GEMOX regimen in treatment of metastatic differentiated refractory thyroid carcinoma // *Med. Oncol.* – 2012. – Vol. 29. – P. 1421-1428.
106. Spencer C. A. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC) // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96, N 12. – P. 3615-3627.
107. Sugino K., Kameyama K., Ito K. et al. Does Hurthle cell carcinoma of the thyroid have a poorer prognosis than ordinary follicular thyroid carcinoma? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20, N 9. – P. 2944-2950.
108. Tala H., Robbins R., Fagin J. A. et al. Five-years survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 2105-2111.
109. Tronko M., Bogdanova T., Saenko V. et al. Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl (dosimetri, epidemiology, pathology, molecular biology). 2014; NASHIM: IN-TEX, Nagasaki, Japan. – 175p.
110. 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. – Vol. 110, N 1. – P. 25-30.
111. Vaisman F., Tala H., Grewal R., Tuttle R. M. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significant worse clinical outcomes that only an incomplete thyroglobuline response // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 21. – P. 1317-1322.

112. Venkat R., Guerrero M. Recent advances in surgical treatment of differentiated thyroid cancer: a comprehensive review // *Sci. World J.* – 2013. – (available on-line: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/425136>).
113. Vergamini L. B., Frazier A. L., Abrantes F. L. et al. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 164. – P. 1481-1485.
114. Weber K., Berger F., Mustafa M. et al. SPECT/CT for staging and treatment monitoring in oncology. Applications in differentiated thyroid cancer and liver tumors // *Radiologe.* – 2012. – Vol. 52, N 7. – P. 646-652.
115. Woyach J. A., Kloos R. T., Ringel M. D. et al. Lack of therapeutic effect of the histone deacetylase inhibitor vorinostat in patients with metastatic radioiodine-refractory thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. - Vol. 94. – P. 164–170.
116. Xing M., Alzahrani A. S., Carson K. A. et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, N 14. – P. 1493-1501.
117. Xing M., Haugen B. R., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P. 1058-1069.
118. Xu B., Wang L., Tuttle R. M. et al. Prognostic impact of extent of vascular invasion in low-grade encapsulated follicular cell-derived thyroid carcinomas: a clinicopathologic study of 276 cases // *Hum. Pathol.* – 2015. – Vol. 46, N 12. – P. 1789-1798.
119. Yang K., Wang H., Liang Z. et al. BRAFV600E mutation associated with non-radioiodine-avid status in distant metastatic papillary thyroid carcinoma // *Clin. Nucl. Med.* – 2014. – Vol. 39, N 8. – P. 675-679.
120. Yip L., Nikiforova M. N., Yoo J. Y. et al. Tumor genotype determines phenotype and disease-related outcomes in thyroid cancer: a study of 1510 patients // *Ann. Surg.* – 2015. – Vol. 262, N 3. – P. 519-525.
121. Yoo J. Y., Stang M. T. Current guidelines for postoperative treatment and follow-up of well-differentiated thyroid cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2016. – Vol. 1, N 1. – P. 41-59.
122. Yun K., Kim W., Kim E. H. et al. Accelerated disease progression after discontinuation of sorafenib in a patients with metastatic thyroid cancer // *Endocrinol. Metab. (Seoul).* – 2014. – Vol. 29. – P. 388-393.
123. Zafon C., Obiols G., Mesa J. Second primary cancer in patients with papillary thyroid carcinoma // *Anticancer Res.* – 2013. – Vol. 33, N 1. – P. 337-340.