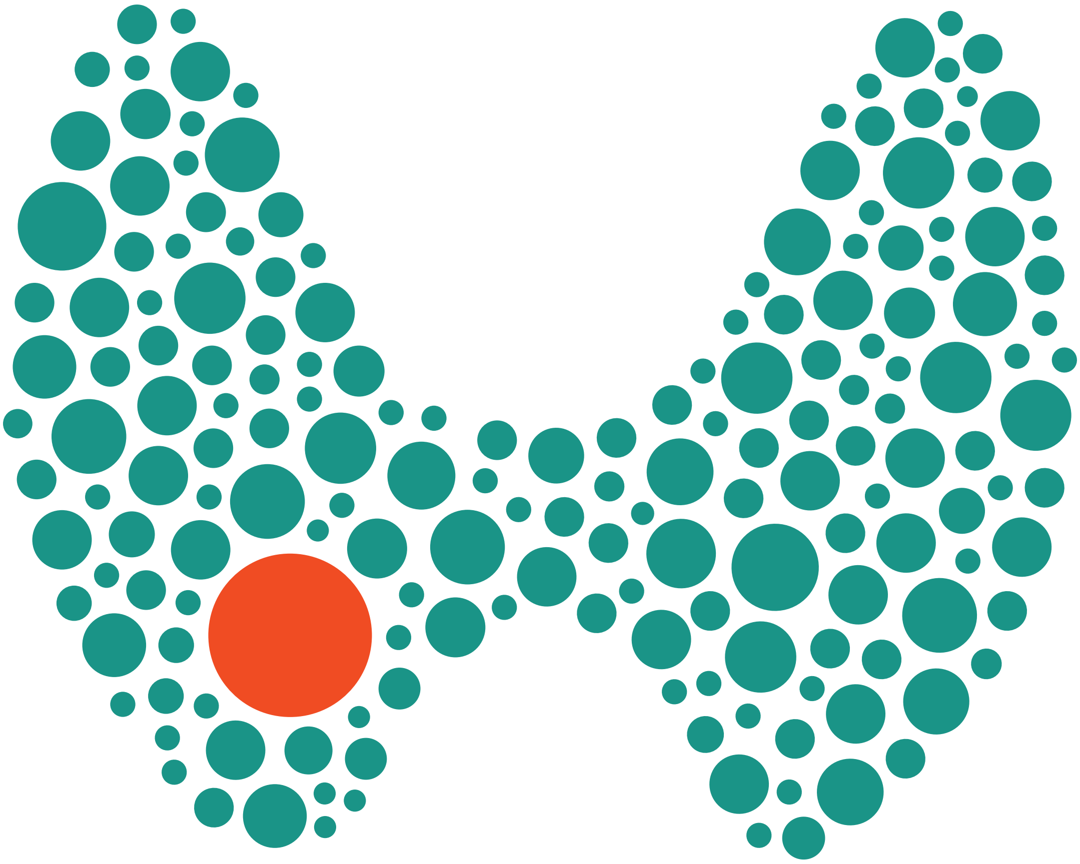
GAEM
Georgian Association of Endocrinology and Metabolism
საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაცია

AMERICAN **THYROID** ASSOCIATION®
ATA® | *Guidelines*



ზრდასრულებში ფარისებრი ჯირკვლის კვანძებისა და ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მართვის გაიდლაინი

გაიდლაინი* ქართულად თარგმნა და გამოსცა საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციამ

პროექტის ხელმძღვანელი და მთავარი რედაქტორი:

ვაშაყმაძე ნათია, MD
ენდოკრინოლოგი, საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციის (GAEM) დამფუძნებელი და პრეზიდენტი

მთარგმნელები:**

აფრიდონიძე სალომე, MD
რეზიდენტი ენდოკრინოლოგი, საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციის (GAEM) საორგანიზაციო კომიტეტის წევრი

ვაშაყმაძე ნათია, MD
ენდოკრინოლოგი, საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციის (GAEM) დამფუძნებელი და პრეზიდენტი

კუხალაშვილი მარიამი, MD
კლინიკური ონკოლოგი, საქართველოს ონკოლოგთა მულტიდისციპლინური ასოციაციის (GOMA) დამფუძნებელი და პრეზიდენტი

ძაგანია ქეთევან, MD
რეზიდენტი ენდოკრინოლოგი, საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციის (GAEM) საორგანიზაციო კომიტეტის წევრი

ჟელიძე ნაზი, MD
რეზიდენტი ენდოკრინოლოგი, საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციის (GAEM) საორგანიზაციო კომიტეტისა და გაიდლაინების სარედაქციო კომიტეტის წევრი

რედაქტორები:**

ნადირაძე ნინო, MD
ენდოკრინოლოგი, საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციის (GAEM) გაიდლაინების სარედაქციო კომიტეტის წევრი

ჩირაძე ნაზიბროლა, MD
ენდოკრინოლოგი, საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციის (GAEM) გაიდლაინების სარედაქციო კომიტეტის წევრი

ჟელიძე ნაზი, MD
რეზიდენტი ენდოკრინოლოგი, საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციის (GAEM) საორგანიზაციო კომიტეტისა და გაიდლაინების სარედაქციო კომიტეტის წევრი

* გაიდლაინი წარმოადგენს ორიგინალი დოკუმენტის შემოკლებულ ვერსიას
** მთარგმნელები და რედაქტორები ჩამოთვლილია ანბანის მიხედვით

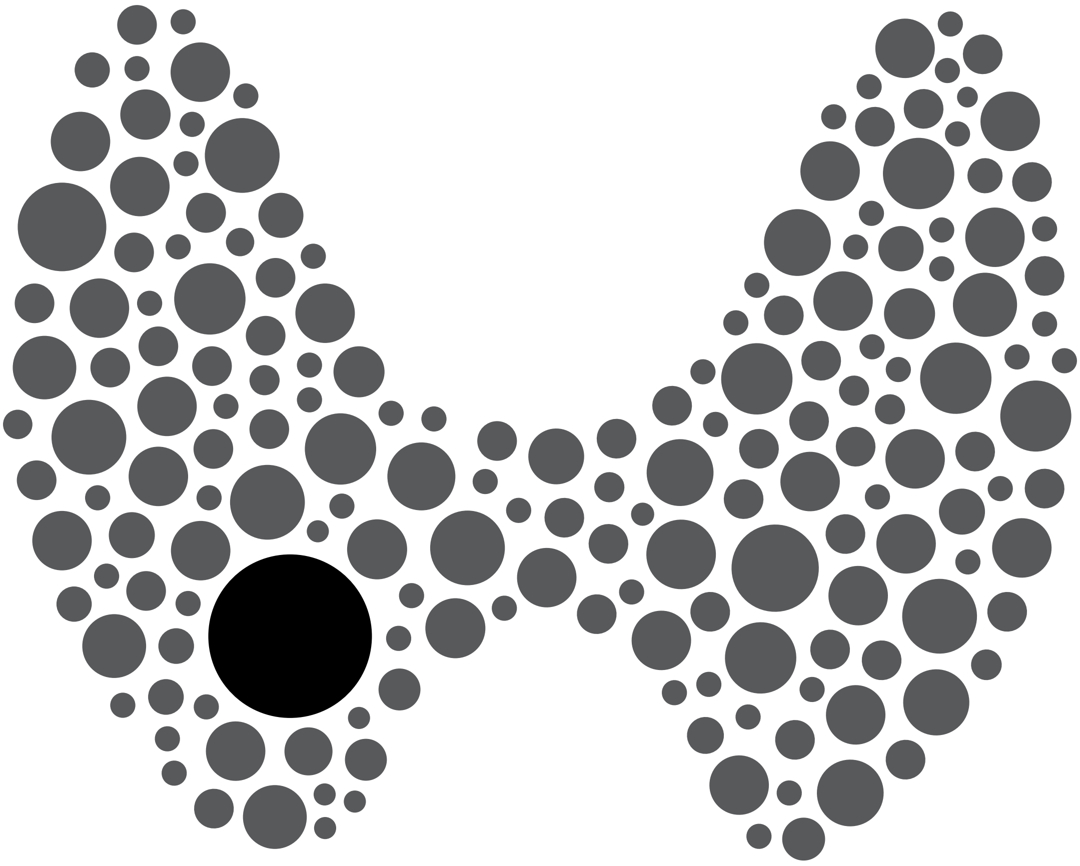
გაიდლაინი ითარგმნა ამერიკის თირეოიდული ასოციაციის (ATA) და გამომცემლობა Mary Ann Liebert, Inc.-ის ოფიციალური ნებართვით.

© ყველა უფლება დაცულია

თბილისი, 2021

GAEM
Georgian Association of Endocrinology and Metabolism
საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაცია

AMERICAN THYROID ASSOCIATION®
ATA® | Guidelines



ზრდასრულებში ფარისებრი ჯირკვლის კვანძებისა და ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მართვის გაიდლაინი

შემოკლებები

ATA — ამერიკის თირეოიდული ასოციაცია

DTC — ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცი-რებული კიბო

TSH — თირეოტროპული ჰორმონი

Tg — თირეოგლობულინი

PTC — ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული კარცი-ნომა

FNA — წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსია

PET — პოზიტრონულ ემისიური ტომოგრაფია

^{18}FDG-PET — 18 ფლუოროდეოქსიგლუკოზა-პოზიტ-რონულ ემისიური ტომოგრაფია

AUS — დაუდგენელი მნიშვნელობის ატიპია

FLUS — დაუდგენელი მნიშვნელობის ფოლიკულუ-რი ნეოპლაზია

PPV — დადებითი პრედიქციული ღირებულება

NPV — უარყოფითი პრედიქციული ღირებულება

FN — ფოლიკულური ნეოპლაზია

SFN — საეჭვო ფოლიკულურ ნეოპლაზიაზე

SUSP — საეჭვო ავთვისებიანობაზე

CT — კომპიუტერული ტომოგრაფია

MRI — მაგნიტურ რეზონანსული ტომოგრაფია

MTS — მეტასტაზი

WBS — მთელი სხეულის სკანირება

cN0 -კლინიკურად ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზი არ არის

cN1 -კლინიკურად ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზი არის

cN1b — კლინიკურად, კისრის ლატერალურ კომპა-რტმენტის ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზი არის

EBSLN -ხორხის ზედა ნერვის გარე ტოტი

FAP — ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი

WHO — ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია

SPECT/CT — ერთფოტონიან-ემისიური კომპიუტე-რული ტომოგრაფია

LT4 — ლევოთიროქსინი

LT3 — ტრიიოდთირონინი

rhTSH — ადამიანის თირეოტროპული ჰორმონის რეკომბინანტული ანალოგი (თიროგენი)

LID — დიეტა იოდის დაბალი შემცველობით

EBRT — გარეგანი სხივური თერაპია

US — ულტრასონოგრაფია

NTCTCSG — ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მკურნა-ლობის ერთიანი ეროვნული შემსწავლელი ჯგუფი

SEER — მეთვალყურეობის, ეპიდემიოლოგიისა და გამოსავლის შედეგების პროგრამა

mCi — მილიკიური

mSv — მილიზივერტი

RCT — რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევა

MACIS — ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებში შორეულ მეტასტაზზე, პაციენტის ასაკზე, რეზექციის კიდეებზე, ლოკალურ ინვაზიასა და სიმსივნის ზომაზე დაყრდნობით გამოანგარი-შებული სიკვდილობის პროგნოზული ქულა

NED — დაავადების არსებობის შესახებ მტკიცებუ-ლების არ არსებობა, ანუ რემისია

PEI — ეთანოლის კანქვეშა ინექცია

RFA — რადიოსიხშირული აბლაცია

SBRT — სტერეოტაქსიული რადიოთერაპია

MTRD — მაქსიმალურად ატანადი შთანთქმული დოზა

RAD — რადიაციის შთანთქმული დოზა

cGy — ცენტიგრეი

სარჩევი

სექცია A 10

[A1] ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების მართვის გაიდლაინი 10

[A2] რა როლი აქვს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სკრინინგს იმ პირებში, რომლებსაც აქვთ ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედებიდან აღმოცენებული დიფერენცირებული კიბოს (DTC) ოჯახური ანამნეზი? 10

[A3] რომელი ლაბორატორიული ან გამომსახველობითი კვლევებია საჭირო პაციენტებისთვის, რომლებთანაც კლინიკურად ან შემთხვევით აღმოჩნდა კვანძები ფარისებრ ჯირკვალში? 10

[A4] შრატის თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) განსაზღვრა 10

[A5] შრატის თირეოგლობულინის განსაზღვრა 11

[A6] შრატის კალციტონინის განსაზღვრა 11

[A7] [18F]ფლუოროდეოქსიგლუკოზა პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფიული სკანირება 11

[A8] ფარისებრი ჯირკვლის ულტრასონოგრაფიული კვლევა 11

[A9] ულტრაბგერითი მონაცემების გამოყენება FNA ბიოფსიის ჩატარების შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში 11

[A10] რეკომენდაციები დიაგნოსტიკური FNA-ის ჩატარების შესახებ ფარისებრი ჯირკვლის კვანძის ულტრასონოგრაფიულ მახასიათებლებზე დაყრდნობით 12

[A11] რა როლი აქვს FNA ბიოფსიას, ციტოლოგიის ინტერპრეტაციას და მოლეკულურ ტესტებს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებთან? 15

[A12] არადიაგნოსტიკური ციტოლოგია 15

[A13] კეთილთვისებიანი ციტოლოგია (Bethesda II) 16

[A14] ავთვისებიანი ციტოლოგია (Bethesda VI) 16

[A15] გაურკვეველი ციტოლოგია (AUS/FLUS, FN, SUSP) (Bethesda III, IV, V) 17

[A16] როგორია FNA-ით მიღებული ნიმუშის მოლეკულური ტესტირების პრინციპები? 17

[A17] AUS/FLUS ციტოლოგია (Bethesda III) 17

[A18] ფოლიკულური ნეოპლაზია ან საეჭვო ფოლიკულურ ნეოპლაზიაზე (Bethesda IV) 18

[A19] ციტოლოგიური კატეგორია: საეჭვო ავთვისებიანობაზე (Bethesda V) 18

[A20] რამდენად გამოსადეგია 18FDG-PET სკანირება ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი კვანძების ერთმანეთისგან გამიჯვნისთვის, როდესაც FNA ციტოლოგია გაურკვეველია (AUS/FLUS, FN, SUSP)? 18

[A21] რა სახის და მასშტაბის ოპერაცია უნდა ჩატარდეს გაურკვეველი ციტოლოგიის (AUS/FLUS, FN/SFN, SUSP) მქონე კვანძების შემთხვევაში? 18

[A22] მრავალკვანძოვანი ჩიყვის დროს (მაგ., 2 ან მეტი კლინიკურად შესაბამისი კვანძი) როგორ უნდა შეფასდეს კვანძები ავთვისებიანობაზე? 19

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

[A23] რა წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების ხანგრძლივი მეთვალყურეობის საუკეთესო მეთოდს? 20

[A24] რეკომენდაციები FNA ბიოფსიით კეთილთვისებიანი კვანძების საწყისი მეთვალყურეობისთვის 20

[A25] რეკომენდაციები ორჯერ გაკეთებული FNA ბიოფსიით ორივეჯერ კეთილთვისებიანი ციტოლოგიის მქონე კვანძებისთვის 20

[A26] ისეთი კვანძების დინამიკაში მეთვალყურეობა, რომლებიც არ აკმაყოფილებენ FNA ბიოფსიის ჩატარების კრიტერიუმებს 21

[A27] რა როლი აქვს კონსერვატიულ ან ქირურგიულ მკურნალობას ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი კვანძების მკურნალობაში? 21

[A28] როგორ უნდა მოხდეს ორსულ პაციენტებში კვანძოვანი ჩიყვის მართვა? 22

[A29] ორსულობისას აღმოჩენილი კვანძოვანი წარმონაქმნების FNA ბიოფსია 22

[A30] ორსულობისას დიაგნოსტირებული ავთვისებიანი კვანძებისა და გაურკვეველი ციტოლოგიის მქონე კვანძების მკურნალობის პრინციპები 22

სექცია B 24

[B1] ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბო — საწყისი მართვის გაიდლაინი 24

[B2] დიფერენცირებული კიბოს საწყისი მკურნალობის მიზნები 24

[B3] რა როლი აქვს პრეოპერაციულად სტადიის დადგენაში დიაგნოსტიკურ გამომსახველობით კვლევებსა და ლაბორატორიულ ტესტებს? 24

[B4] კისრის გამომსახველობითი კვლევები — ულტრაბგერა 24

[B5] კისრის გამომსახველობითი კვლევები — CT/MRI/PET 26

[B6] შრატის Tg და ანტი-Tg ანტისხეულების განსაზღვრა 27

[B7] ბიოფსიით დადასტურებულ შემთხვევებში ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედებიდან აღმოცენებული ავთვისებიანი კიბოს ოპერაციული მკურნალობის სტრატეგიები 27

[B8] ლიმფური კვანძების დისექცია 29

[B9] განმეორებითი თირეოიდექტომია 30

[B10] როგორ უნდა მოხდეს ოპერაციის წინ ხმისა და პარათირეოიდული ჯირკვლების ადეკვატური შეფასება? 31

[B11] პრეოპერაციულ პერიოდში პაციენტთან კომუნიკაცია 31

[B12] ხმის პრეოპერაციული შეფასება 31

[B13] ხმისა და პარათირეოიდული ჯირკვლების ინტრაოპერაციული მართვა 32

[B14] პოსტოპერაციული მოვლა 32

[B15] ფარისებრი ჯირკვლის ნიმუშის ჰისტოპათოლოგიური შეფასების საბაზისო პრინციპები 33

[B16] რა როლი აქვს პოსტოპერაციულად სტადიის დადგენასა და რისკის სტრატიფიკაციას ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მართვაში? 35

[B17] პოსტოპერაციულად სტადიის დადგენა 35

[B18] AJCC/UICC TNM კლასიფიკაციით სტადიის დადგენა 35

[B19] რისკის საწყისი სტრატიფიკაციის რა სისტემა უნდა გამოვიყენოთ, რომ განვსაზღვროთ პერსისტენტული/რეციდიული დაავადების რისკი? 37

[B20] PTC-ის მქონე პაციენტებში სპეციფიკური კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლების პოტენციური გავლენა რისკის სტრატიფიკაციაზე 37

[B21] BRAFV600E და სხვა მუტაციების პოტენციური გავლენა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული კიბოს რისკის შეფასებაზე 37

[B22] შრატის Tg-ის პოტენციური გავლენა რისკის შეფასებაზე 39

[B23] ATA-ის 2009 წლის საწყისი რისკის შესაფასებელი სისტემისთვის შემოთავაზებული მოდიფიკაციები 39

[B24] რეციდივის რისკი, როგორც რისკის კანტინიუმი 40

[B25] როგორ უნდა მოხდეს რისკის საწყისი მაჩვენებლის მოდიფიცირება დროთა განმავლობაში? 40

[B26] შემოთავაზებული ტერმინოლოგია თერაპიაზე პასუხების კლასიფიცირებისთვის და კლინიკური შედეგები 41

[B27] საუკეთესო შედეგი: საწყისი თერაპიის შემდეგ არ არსებობს დაავადების არსებობის არანაირი კლინიკური, ბიოქიმიური და სტრუქტურული მტკიცებულება ანუ რემისია (NED) 43

[B28] ბიოქიმიურად არასრულყოფილი შედეგი: გულისხმობს Tg-ის დარღვეულ მაჩვენებელს ლოკალიზებული დაავადების არ არსებობის პირობებში 44

[B29] სტრუქტურულად არასრულყოფილი შედეგი: პერსისტენტული ან ახლად აღმოჩენილი ლოკო-რეგიონული ან შორეული მეტასტაზები 47

[B30] განუსაზღვრელი შედეგი: ბიოქიმიური და სტუქტურული მახასიათებლები, რომელთა კლასიფიკაცია ვერ ხდება, კეთილთვისებიანად ან ავთვისებიანად (მისაღები შედეგი) 47

[B31] რისკის სრატიფიკაციის გამოყენება დაავადების მეთვალყურეობისა და თერაპიული მართვის შესახებ გადაწყვეტილების მიღებისას 47

[B32] უნდა მოხდეს თუ არა დაავადების პოსტოპერაციული სტატუსის გათვალისწინება RAI-ით თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში? 47

[B33] ოპერაციის შემდეგ შრატის Tg-ის გამოყენება კლინიკური გადაწყვეტილების მიღების პროცესში 48

[B34] ოპერაციის შემდეგ კლინიკური გადაწყვეტილების მიღების პროცესში კისრის ულტრაბგერისა და შრატის Tg-ის პოტენციური როლი 49

[B35] კლინიკური გადაწყვეტილების მიღების პროცესში პოსტოპერაციული, რადიოიზოტოპური დიაგნოსტიკური სკანირების როლი 50

[B36] რა როლი აქვს თირეოიდექტომიის შემდეგ RAI-ის გამოყენებას (ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია, ადიუვანტური თერაპია ან პერსისტენტული დაავადების მკურნალობა) ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს პირველადი მართვის პროცესში? 50

[B37] რა როლი აქვს მოლეკულური მარკერების სტატუსს RAI-ით თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში? 53

[B38] რამდენი ხნით უნდა შეწყდეს ლევოთიროქსინის მიღება RAI-ით ნარჩენის ქსოვილის აბლაციისთვის/მკურნალობისთვის ან დიაგნოსტიკური სკანირებისთვის მოსამზადებლად? 54

[B39] შესაძლებელია თუ არა, ადამიანის რეკომბინანტული TSH (rhTSH) (თიროგენი) გამოყენებული იყოს თიროქსინის შეწყვეტის ალტერნატივად ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის, ან ადიუვანტური თერაპიისთვის მოსამზადებლად პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ტოტალური ან სუბტოტალური თირეოიდექტომია? 54

[B40] რა დოზით უნდა მოხდეს I131-ის გამოყენება ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის ან ადიუვანტური თერაპიის მიზნით? 55

[B41] ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციისთვის მოსამზადებელ პერიოდში საჭიროა თუ არა დიეტა იოდის დაბალი შემცველობით? 57

[B42] უნდა ჩატარდეს თუ არა RAI-ით მკურნალობის შემდგომი სკანირება ადიუვანტური თერაპიის ან ნარჩენის ქსოვილის აბლაციის შემდგომ პერიოდში? 58

[B43] ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს ადრეული მართვა 58

[B44] რა ხარისხით უნდა მოხდეს TSH-ის სუპრესია საწყის ეტაპზე? 58

[B45] აქვს თუ არა რამე როლი ადიუვანტურ გარეგან სხივურ თერაპიას ან ქიმიოთერაპიას ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მკურნალობაში? 60

[B46] გარეგანი სხივური თერაპია 60

[B47] სისტემური ადიუვანტური თერაპია 60

სექცია C 61

[C1] DTC: ხანგრძლივი მართვისა და შორსწასული კიბოს მართვის გაიდლაინები 61

[C2] რა წარმოადგენს ხანგრძლივი მკურნალობის შესაბამის მახასიათებლებს? 61

[C3] რა არის პერსისტენტული დაავადების არარსებობის დამადასტურებელი კრიტერიუმები (საუკეთესო შედეგი)? 61

[C4] რომელია დინამიკაში დაკვირვების მართებული მეთოდები, საწყისი თერაპიის შემდგომ? 61

[C5] რა როლი აქვს შრატის Tg-ის განსაზღვრას DTC-ის მეთვალყურეობაში? 61

[C6] შრატის Tg-ის დონე და მისი კლინიკური გამოყენება 62

[C7] ანტი-Tg ანტისხეულები 64

[C8] რა როლი ეკისრება შრატის Tg-ის განსაზღვრას პაციენტებში, რომლებთანაც არ არის ჩატარებული ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის RAI-ით აბლაცია? 64

[C9] რა არის ულტრასონოგრაფიისა და სხვა გამომსახველობითი კვლევების (RAI SPECT/CT, CT, MRI, PET-CT) როლი მეთვალყურეობის პროცესში? 65

[C10] კისრის ულტრასონოგრაფია 65

[C11] მთელი სხეულის დიაგნოსტიკური RAI-ით სკანირება 66

[C12] 18FDG-PET სკანირება 67

[C13] CT და MRI 68

[C14] მიმდინარე რისკის სტრატიფიკაციის (თერაპიაზე შედეგი) გამოყენება, ხანგრძლივი მეთვალყურეობისა და თერაპიული მართვის შესახებ გადაწყვეტილებების მისაღებად 70

[C15] რა არის TSH-ის სუპრესიის როლი ჰორმონჩანაცვლებითი თერაპიის დროს DTC-ის მქონე პაციენტებში დინამიკაში ხანგრძლივად დაკვირვების დროს? 70

[C16] რა არის მეტასტაზური DTC-ის მქონე პაციენტების მართვის ყველაზე სწორი სტრატეგია? 72

[C17] როგორია ოპტიმალური პირდაპირი მიდგომა კისრის არეში სტრუქტურულ რეციდივზე ეჭვისას? 73

[C18] ლიმფური კვანძის ზომის ზღვრული მაჩვენებელი 73

[C19] ლიმფური კვანძების ოპერაციის მასშტაბი 74

[C20] ეთანოლის ინექცია 74

[C21] რადიოსიხშირული ან ლაზერული აბლაცია 75

[C22] სხვა თერაპიული საშუალებები 75

[C23] როგორია ქირურგიული მართვის სტრატეგია, სიმსივნის ჰაერგამტარ და საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში ინვაზიის შემთხვევაში? 75

[C24] რა კონტექსტში უნდა განიხილებოდეს RAI-ით თერაპია ლოკო-რეგიონული ან შორეული მეტასტაზების დროს? 75

[C25] ლოკორეგიონული ან მეტასტაზური დაავადების დროს გამოყენებული 131I-ის დოზა 76

[C26] rhTSH-ის (თიროგენი) გამოყენება პაციენტების მოსამზადებლად 131I-ით თერაპიისთვის, ლოკო-რეგიონული ან მეტასტაზური დაავადების დროს 76

[C27] 131I-ით თერაპიისას ლითიუმის გამოყენება 77

[C28] როგორ ხდება სხვადასხვა ორგანოებში გავრცელებული შორეული მეტასტაზების მკურნალობა? 77

[C29] ფილტვის მეტასტაზების მკურნალობა 78

[C30] ძვლის მეტასტაზების RAI-ით მკურნალობა 79

[C31] RAI-ით დიაგნოსტიკური სკანირებაზე უარყოფითი პასუხის მქონე, Tg დადებით პაციენტებში როდის უნდა განიხილებოდეს RAI-ით ემპირიული თერაპია? 79

[C32] როგორ უნდა იმართოს RAI-ით თერაპიის გართულებები? 80

[C33] როგორ უნდა ჩატარდეს პაციენტებში მეორეული ავთვისებიანი წარმონაქმნების რისკის მონიტორინგი RAI-ით თერაპიის ჩატარების შემდგომ? 81

[C34] სხვა რა ტესტირება უნდა მოხდეს პაციენტებთან, რომლებსაც უტარდებათ RAI-ით თერაპია? 82

[C35] რა უნდა ერჩიოთ პაციენტებს RAI-ით თერაპიის შესახებ ორსულობასთან, ძუძუთი კვებასთან და გონადების ფუნქციასთან დაკავშირებით? 82

[C36] როგორ ხდება RAI-ის მიმართ რეფრაქტერული DTC-ის კლასიფიცირება? 83

[C37] ფარისებრი ჯირკვლის მეტასტაზური დაავადების მქონე რომელი პაციენტები შეიძლება, იყვნენ დინამიკაში დაკვირვების ქვეშ დამატებითი თერაპიის გარეშე? 84

[C38] რა არის დამიზნებითი თერაპიის როლი ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს შორსწასული ფორმებისას? 85

[C39] ტვინის მეტასტაზების მკურნალობა 87

[C40] რომელი პაციენტები უნდა განიხილებოდნენ კლინიკურ კვლევებში ჩასართავად? 87

[C41] რა არის სისტემური თერაპიის (კინაზას ინჰიბიტორები, სხვა სელექციური თერაპიები, ტრადიციული ქიმიოთერაპია, ბოსფოსფონატები, დენოსუმაბი) როლი მეტასტაზური DTC-ის მკურნალობაში? 88

[C42] კინაზას ინჰიბიტორები 89

[C43] პაციენტები, რომლებთანაც პირველი რიგის კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპია არაეფექტიანია 91

[C44] კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიის მიერ გამოწვეული ტოქსიკური ეფექტების მართვა 91

[C45] სხვა, ახალი სამკურნალო საშუალებები 93

[C46] ციტოტოქსიკური ქიმიოთერაპია 93

[C47] ძვალზე მოქმედი აგენტები 93

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

სექცია D 95

[D1] მიმართულებები მომავალი კვლევებისთვის 95

[D2] მოლეკულური მარკერების ოპტიმიზაცია დიაგნოსტიკური, პროგნოზული და თერაპიული სამიზნეებისთვის 95

[D3] DTC-ის პირველადი სიმსივნური წარმონაქმნების აქტიური მეთვალყურეობა 95

[D4] რისკის გაუმჯობესებული სტრატიფიკაცია 96

[D5] DTC-ის მკურნალობის მეთოდების რისკებისა და სარგებელის შესახებ ცოდნის ამაღლება და ამ მეთოდების ოპტიმალური დანერგვა/გამოყენება 96

[D6] Tg-ისა და ანტი-Tg ანტისხეულების დონის განსაზღვრასთან დაკავშირებული საკითხები 97

[D7] ულტრასონოგრაფიაზე დაფიქსირებული, მეტასტაზური ადენოპათიის მართვა 97

[D8] ახალი თერაპიები სისტემური RAI-რეფრაქტერული დაავადებისთვის 97

[D9] გადარჩენილების მოვლა 98

აღიარებები 102

ყოველგვარი ეჭვის გამოსარიცხად 102

ინტერესთა კონფლიქტი 102

გამოყენებული ლიტერატურა 103

THYROID, Volume 26, Number 1, 2016
© American Thyroid Association, © Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2015.0020

ამერიკის თირეოიდული ასოციაციის (ATA) 2015 წლის გაიდლაინი ზრდასრულებში ფარისებრი ჯირკვლის კვანძებისა და ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მართვის შესახებ

Bryan R. Haugen,[1,*] Erik K. Alexander,[2] Keith C. Bible,[3] Gerard M. Doherty,[4] Susan J. Mandel,[5] Yuri E. Nikiforov,[6] Furio Pacini,[7] Gregory W. Randolph,[8] Anna M. Sawka,[9] Martin Schlumberger,[10] Kathryn G. Schuff,[11] Steven I. Sherman,[12] Julie Ann Sosa,[13] David L. Steward,[14] R. Michael Tuttle,[15] and Leonard Wartofsky[16]

წინაპირობა: ფარისებრი ჯირკვლის კვანძები ხშირ კლინიკურ პრობლემას წარმოადგენს, ხოლო ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს სიხშირე სულ უფრო მზარდია. რამდენადაც ამერიკის თირეოიდული ასოციაციის (ATA) გაიდლაინი ამ მდგომარეობების მართვის შესახებ გადაიხედა 2009 წელს, მას შემდეგ მნიშვნელოვანი სამეცნიერო წინსვლა განხორციელდა მედიცინის ამ დარგში. ამ გაიდლაინის მიზანია, რომ მოახდინოს კლინიცისტების, პაციენტების, მკვლევარების, ჯანდაცვის პოლიტიკის განმსაზღვრელი ჯგუფების ინფორმირება იმ გამოქვეყნებული მტკიცებულებების შესახებ, რაც უკავშირდება ფარისებრი ჯირკვლის კვანძებისა და დიფერენცირებული კიბოს დიაგნოსტიკასა და მართვას.

მეთოდები: სპეციფიკური კლინიკური შეკითხვები, რომლებიც დაისვა ამ გაიდლაინში დაინტერესებული მხარეებისა და ავტორების ჩართულობით, მომდინარეობს გაიდლაინის წინა ვერსიიდან. გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრებს მიეწოდა ინფორმაცია ცოდნის სინთეზის მეთოდებზე, რომლებიც მოიცავს მონაცემთა ელექტრონული ბაზების ძიებას, განხილვას, რელევანტური ციტატების შერჩევასა და შერჩეული კვლევების კრიტიკულ ანალიზს. განსახილველი კვლევების ჩართვის კრიტერიუმი მოიცავდა ზრდასრულ პაციენტებზე გამოქვეყნებულ ინგლისურენოვან სტატიებს. ამერიკის ექიმთა კოლეგიის გაიდლაინების ქულათა სისტემა გამოიყენებოდა მტკიცებულების კრიტიკული შეფასებისა და თერაპიული ინტერვენციის რეკომენდაციების ძალის გამოსახატად. ATA-მ შეიმუშავა მსგავსი ფორმატის სისტემა, რომ შეეფასებინა ასეთი კვლევების ხარისხი და კვლევის მონაცემებიდან გამომდინარე რეკომენდაციები. ამ გაიდლიანის სამუშაო ჯგუფი იყო ამერიკის თირეოიდული ასოციაციისგან სრულიად დამოუკიდებელი და ჰქონდა სრული სარედაქციო თავისუფლება. გაიდლაინის სამუშაო ჯგუფის წევრების კონკურენტული ინტერესები რეგულარულად ახლდებოდა და განიხილებოდა ATA-სა და სამუშაო ჯგუფის წევრებს შორის.

შედეგები: ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების განახლებული გაიდლაინი მოიცავს რეკომენდაციებს, რომელიც ეხება წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიისთვის კვანძების კლინიკური და ულტრაბგერითი კრიტერიუმების საწყის შეფასებას, წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიის შედეგების ინტერპრეტაციას, მოლეკულური მარკერების გამოყენებას და ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი კვანძების მართვას. გაიდლაინში მოცემულია ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს საწყისი მართვის რეკომენდაციები, რომელიც მოიცავს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სკრინინგს, სტადიის დადგენას და რისკის შეფასებას, ქირურგიულ მართვას, რადიოიოდით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციასა და თერაპიას და ლევოთიროქსინით სუპრესიულ თერაპიას. ასევე, მოცემულია რეკომენდაციები ხანგრძლივ მართვასთან დაკავშირებით.

[1] University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado. [2] Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. [3] The Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. [4] Boston Medical Center, Boston, Massachusetts. [5] Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania. [6] University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania. [7] The University of Siena, Siena, Italy. [8] Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. [9] University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. [10] Institute Gustave Roussy and University Paris Sud, Villejuif, France. [11] Oregon Health and Science University, Portland, Oregon. [12] University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas. [13] Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina. [14] University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio. [15] Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York. [16] MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC. * Chair.

ავტორები ჩამოთვლილია ანბანის მიხედვით. ავტორები შერჩეული იყვნენ ATA-ის მიერ იმ მიზნით, რომ დამოუკიდებლად შეექმნათ ამ დოკუმენტის შინაარსი. გაიდლაინში მოცემული არც ერთი სამეცნიერო ან სამედიცინო შინაარსის ინფორმაცია არ არის ნაკარნახები ATA-ის მიერ.

სექცია A

[A1] ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების მართვის გაიდლაინი

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძი წარმოადგენს ფარისებრ ჯირკვალში არსებულ ცალკეულ დაზიანებულ უბანს, რომელიც რადიოლოგიურად განსხვავდება მიმდებარე თირეოიდული პარენქიმისგან. ზოგიერთი პალპირებადი უბანი შესაძლოა, არ შეესაბამებოდეს რადიოლოგიურად პათოლოგიას (32). მსგავსი ცვლილება არ ესადაგება ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების მკაცრ განსაზღვრებას. ულტრაბგერით, ან სხვა ანატომიური გამომსახველობითი კვლევით აღმოჩენილი არაპალპირებადი კვანძები განისაზღვრება, როგორც შემთხვევით აღმოჩენილი კვანძები ან „ინციდენტალომები". არაპალპირებად კვანძებს გააჩნია მალიგნიზაციის იგივე რისკი, რაც იმაზე ზომის პალპირებად, სონოგრაფიულად დადასტურებულ კვანძებს (33). ძირითადად, ხდება 1 სმ-ზე დიდი ზომის კვანძების შეფასება, რადგან მათში კლინიკურად მნიშვნელოვანი სიმსივნის აღმოჩენის მეტი ალბათობაა. იშვიათად, არსებობს <1 სმ ზომის კვანძები, რომლებიც საჭიროებს დამატებით კვლევას კლინიკური სიმპტომებისა და ამ კვანძებთან ასოცირებული ლიმფადენოპათიის გამო. ძალიან იშვიათ შემთხვევებში, <1 სმ ზომის კვანძებს არ აღენიშნება ნახსენები სონოგრაფიული და კლინიკურად საყურადღებო ნიშნები, თუმცა, შეუძლია, მომავალში გამოიწვიოს ავადობა და სიკვდილობა. მსგავსი შესაძლებლობა ძალიან დაბალია და სარგებელი/ზიანის გათვალისწინებით, ასეთი მცირე ზომის ყველა ტიპის კიბოს დიაგნოსტირება და მკურნალობა, მოსალოდნელი იშვიათი გამოსავლის თავიდან აცილების მიზნით, დაკავშირებულია მეტ ზიანთან, ვიდრე სარგებელთან. საერთო ჯამში, კლინიკური მართვის სტრატეგია გვამცნობს, რომ ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების უმეტესობა დაბალი რისკის შემცველია, თირეოიდული კიბოს ბევრი ფორმა მინიმალურ გავლენას ახდენს ადამიანის ჯანმრთელობაზე და შესაძლებელია მათი ეფექტიანი მართვა.

[A2] რა როლი აქვს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სკრინინგს იმ პირებში, რომლებსაც აქვთ ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედებიდან აღმოცენებული დიფერენცირებული კიბოს (DTC) ოჯახური ანამნეზი?

■ რეკომენდაცია 1

ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედებიდან აღმოცენებული დიფერენცირებული კიბოს (DTC) ოჯახური ანამნეზის მქონე პირებში ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სკრინინგი საშუალებას იძლევა, მოხდეს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ადრეული დიაგნოსტიკა, თუმცა, ამერიკის თირეოიდული ასოციაცია (ATA) არ იძლევა ამგვარ რეკომენდაციას, ვინაიდან არ არსებობს მტკიცებულება, რომ სკრინინგი ამცირებს ავადობასა და სიკვდილობას.

(არ არსებობს რეკომენდაცია არასაკმარისი მტკიცებულების გამო)

სკრინინგული პროგრამები გამოიყენება მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში და, ჩვეულებრივ, ეფუძნება შემდეგ მტკიცებულებებს: (a) აშკარა დემონსტრაციას, რომ პაციენტს აქვს გაზრდილი რისკი; (b) დემონსტრაცია იმისა, რომ დაავადების აღმოჩენა მოხდება ადრეულ ეტაპზე (c) ადრეულ გამოვლენას გავლენა ექნება საბოლოო გამოსავალზე, როგორც რეციდივის, ისე გადარჩენადობის თვალსაზრისით.

ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული კიბოს მხოლოდ 5-10% არის ოჯახური. Capezzone et al.-ის მიერ ნანახი იქნა, რომ მეტად შორს წასული შემთხვევები და შედარებით ცუდი გამოსავალი დაკავშირებული იყო უფრო მეტად ოჯახურ შემთხვევებთან, თუმცა, ავადობისგან თავისუფალი და საბოლოო გადარჩენადობის სიხშირე არ განსხვავდებოდა ოჯახურ და სპორადულ შემთხვევებს შორის.

არსებობს ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები ოჯახური DTC-ის მეტად აგრესიულობისა და ცუდი პროგნოზის შესახებ.

შეუძლებელია იმაზე მსჯელობა, თუ რა გავლენა აქვს სკრინინგს დაავადების პრევენციის ან სიკვდილისა და რეციდივის რისკის შემცირების თვალსაზრისით, რამდენადაც დღემდე არ ჩატარებულა არავითარი სკრინინგული ინტერვენცია ოჯახის წევრებზე. პირებს ოჯახური DTC-ის ანამნეზით, უნდა ჩაუტარდეთ კისრის გამოკვლევა და ყურადღებით შეგროვდეს ანამნეზი, ასევე, უნდა გამოიკითხონ ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სინდრომების არსებობაზე, როგორც ეს ტექსტშია მოცემულია (41)

[A3] რომელი ლაბორატორიული ან გამომსახველობითი კვლევებია საჭირო პაციენტებისთვის, რომლებთანაც კლინიკურად ან შემთხვევით აღმოჩნდა კვანძები ფარისებრ ჯირკვალში?

[A4] შრატის თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) განსაზღვრა

■ რეკომენდაცია 2

ფარისებრ ჯირკვალში კვანძის აღმოჩენის შემთხვევაში უნდა ჩატარდეს თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) განსაზღვრა სისხლში. თუკი TSH ნორმაზე დაბალია, აუცილებელია, ჩატარდეს ფარისებრი ჯირკვლის რადიოიზოტოპური (უმჯობესია I^{123}) სკანირება. თუკი TSH ნორმის ფარგლებშია ან მაღალია რადიოიზოტოპური სკანირების ჩატარება საწყის ეტაპზე საჭირო არ არის.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ფარისებრ ჯირკვალში კვანძოვანი წარმონაქმნის აღმოჩენის შემთხვევაში საჭიროა გამოიკითხოს პაციენტი შემდეგ საკითხებზე:

- ანამნეზში ხომ არ აქვს თავისა და კისრის დასხივების ისტორია ბავშვობაში ან მოზარდობისას (42)
- ანამნეზში ხომ არ აქვს მთელი სხეულის დასხივების ისტორია მაგ., ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციის გამო (42)
- ხომ არ აქვს ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს ან ფარისებრი ჯირკვლის სხვა სახის ავთვისებიანი პროცესის ოჯახური ანამნეზი

- ხომ არ აღინიშნება კვანძის სწრაფი ზრდა დინამიკაში
- ხომ არ აღენიშნება პაციენტს ხმის ტემბრის ცვლილება (ხმის ჩახლეჩვა)

ავთვისებიანობაზე მიუთითებს შემდეგი ნიშნები:

- სახმო იოგების დამბლა (პარეზი)
- კისრის ლიმფური კვანძების პათოლოგიური გადიდება (ლიმფადენოპათია)
- ფარისებრი ჯირკვლის კვანძის ფიქსაცია ირგვლივ მდებარე ქსოვილებში

რადიოიზოტოპური კვლევისას აღმოჩენილი ცხელი კვანძები ციტოლოგიურ ვერიფიკაციას არ საჭიროებს. კვანძის არსებობის დროს TSH-ის მაღალი დონე ასოცირებულია ავთვისებიანობის რისკის ზრდასთან და კიბოს სტადიის პროგრესირებასთან (45,46).

[A5] შრატის თირეოგლობულინის განსაზღვრა

■ რეკომენდაცია 3

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების აღმოჩენისას თირეოგლობულინის (Tg) განსაზღვრა რუტინულად არ არის მოწოდებული. Tg შეიძლება, მომატებული იყოს ფარისებრი ჯირკვლის მრავალი დაავადების დროს და ფარისებრი ჯირკვლის კიბოსთვის არ წარმოადგენს სენსიტიურ ან სპეციფიკურ მარკერს.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

[A6] შრატის კალციტონინის განსაზღვრა

■ რეკომენდაცია 4

ფარისებრ ჯირკვალში კვანძის აღმოჩენის შემთხვევაში კალციტონინის განსაზღვრა ამერიკის თირეოიდული ასოციაციის (ATA) მიერ არ არის არც მოწოდებული და არც აკრძალული.

(არ არის რეკომენდაცია არასაკმარისი მტკიცებულების გამო)

ფარისებრი ჯირკვლის მედულური კიბოს არსებობა მეტად საეჭვოა, როდესაც შრატის არასტიმულირებული კალციტონინის დონე 50-100 პგ/მლ-ზე მაღალია.

კალციტონინის განსაზღვრა შესაძლოა, მიზანშეწონილი იყოს იმ პაციენტებში, სადაც ციტოლოგია საეჭვოა და არ შეესაბამება ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული კიბოს (PTC) სურათს, ან იმ პაციენტებში, სადაც იგეგმება არასრული თირეოიდექტომია.

კვანძიდან აღებული ბიოფსიისას ნემსის ასპირატში კალციტონინის განსაზღვრა, როცა კალციტონინის დონე სისხლში მსუბუქად მომატებულია (20-100 პგ/მლ) შესაძლოა, იყოს დამატებით დამხმარე საშუალება.

[A7] [18F]ფლუოროდეოქსიგლუკოზა პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფიული სკანირება

■ რეკომენდაცია 5

(A) პოზიტრონულ-ემისიურ ტომოგრაფიაზე (^{18}FDG-PET) [^{18}F]ფლუოროდეოქსიგლუკოზას გაძლიერებული ჩართვა ულტრაბგერით დადასტურებულ კვანძში ლოკალურად, წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს რისკის ფაქტორს და საჭიროებს FNA ბიოფსიას.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) ფარისებრი ჯირკვლის მიერ ^{18}FDG-PET-ზე კონტრასტული ნივთიერების დიფუზურად გაძლიერებული ჩართვა ქრონიკული ლიმფოციტური თირეოიდიტის სონოგრაფიულად და კლინიკურად დადასტურებულ შემთხვევებში, არ საჭიროებს დამატებით FNA ბიოფსიას.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

პოზიტრონულ ემისიური ტომოგრაფიული კვლევისას, რომელიც ტარდება არა ფარისებრი ჯირკვლის შესწავლის მიზნით, შესაძლოა, შემთხვევით გამოვლინდეს ფარისებრ ჯირკვალში კონტრასტის გაძლიერებული შთანთქმა. კონტრასტის ფოკალური შთანთქმის დროს საჭიროა დამატებით ულტრაბგერითი კვლევა და კვანძის აღმოჩენის შემთხვევაში, თუ კვანძი >1 სმ-ზე ციტოლოგიური კვლევა, <1 სმ კვანძები, რომლებიც არ აკმაყოფილებს ბიოფსიის კრიტერიუმებს, საჭიროებს დინამიკაში დაკვირვებას. დიფუზური შთანთქმის დროს კი FNA ბიოფსიის ჩატარება საჭირო არ არის.

ჩატარებული მეტა-ანალიზების მიხედვით FDG-PET დადებითი კვანძების დაახლოებით 35% ავთვისებიანია (60).

[A8] ფარისებრი ჯირკვლის ულტრასონოგრაფიული კვლევა

■ რეკომენდაცია 6

კვანძოვანი ჩიყვის მქონე ყველა პაციენტს ფარისებრი ჯირკვლის ულტრასონოგრაფიულ კვლევასთან ერთად უნდა ჩაუტარეს კისრის ლიმფური კვანძების ულტრასონოგრაფია, მათი შეფასების მიზნით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, მაღალი ხარისხი მტკიცებულება)

[A9] ულტრაბგერითი მონაცემების გამოყენება FNA ბიოფსიის ჩატარების შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში

■ რეკომენდაცია 7

კლინიკურად საეჭვო შემთხვევებში FNA ბიოფსია წარმოადგენს არჩევის პროცედურას ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების შესაფასებლად.

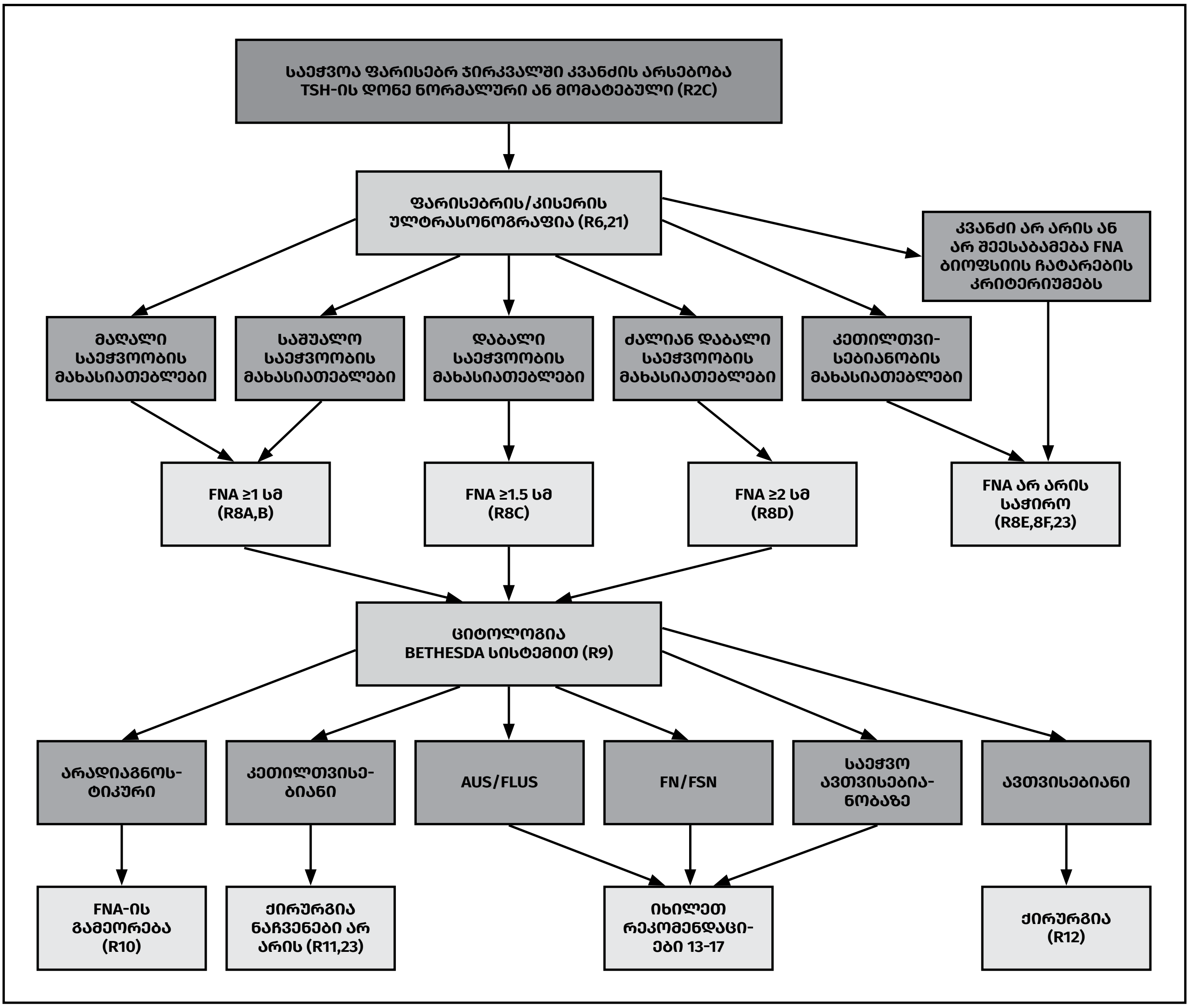
(ძლიერი რეკომენდაცია, მაღალი ხარისხი მტკიცებულება)

FNA ბიოფსია წარმოადგენს ყველაზე ზუსტ და ხარჯთეფექტიან მეთოდს ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების შეფასებისთვის.

ულტრაბგერითი მახასიათებლები, რომლებიც კორელირებს ავთვისებიანობასთან, შემდეგია:

1. ჰიპოექოგენურობა
2. მიკროკალცინატების არსებობა
3. არასწორი კიდეები
4. ინტრანოდულური ვასკულარიზაცია (კვანძშიდა ვასკულარიზაცია)
5. კისრის ლიმფადენოპათია

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020



სურათი 1. **ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების მქონე პაციენტების შეფასების ალგორითმი ულტრასონოგრაფიულ მახასიათებლებზე და FNA ციტოლოგიაზე დაყრდნობით**

ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს 82-91% არის სოლიდური შენების (70,73,75,77,84).

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძები ულტრაბგერითი მახასიათებლების მიხედვით ავთვისებიანობის თვალსაზრისით იყოფა მაღალი, საშუალო, დაბალი და ძალიან დაბალი საეჭვოობის კვანძებად.

[A10] რეკომენდაციები დიაგნოსტიკური FNA-ის ჩატარების შესახებ ფარისებრი ჯირკვლის კვანძის ულტრასონოგრაფიულ მახასიათებლებზე დაყრდნობით

სურათი 1-ზე წარმოდგენილია ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების მქონე პაციენტების შეფასების ალგორითმი ულტრასონოგრაფიულ მახასიათებლებზე და FNA ციტოლოგიაზე დაყრდნობით, რაც განხილულია შემდეგ სექციებში.

■ რეკომენდაცია 8

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძის ულტრაბგერითი მახასიათებლები, რომლის მიხედვითაც კვანძი საჭიროებს FNA ბიოფსიას მოცემულია (იხ. სურათი 2 და ცხრილი 1):

(A) სონოგრაფიულად მაღალი საეჭვოობის კვანძებში FNA ბიოფსიის ჩატარება რეკომენდებულია, თუ კვანძის ზომა ≥1 სმ-ისა.

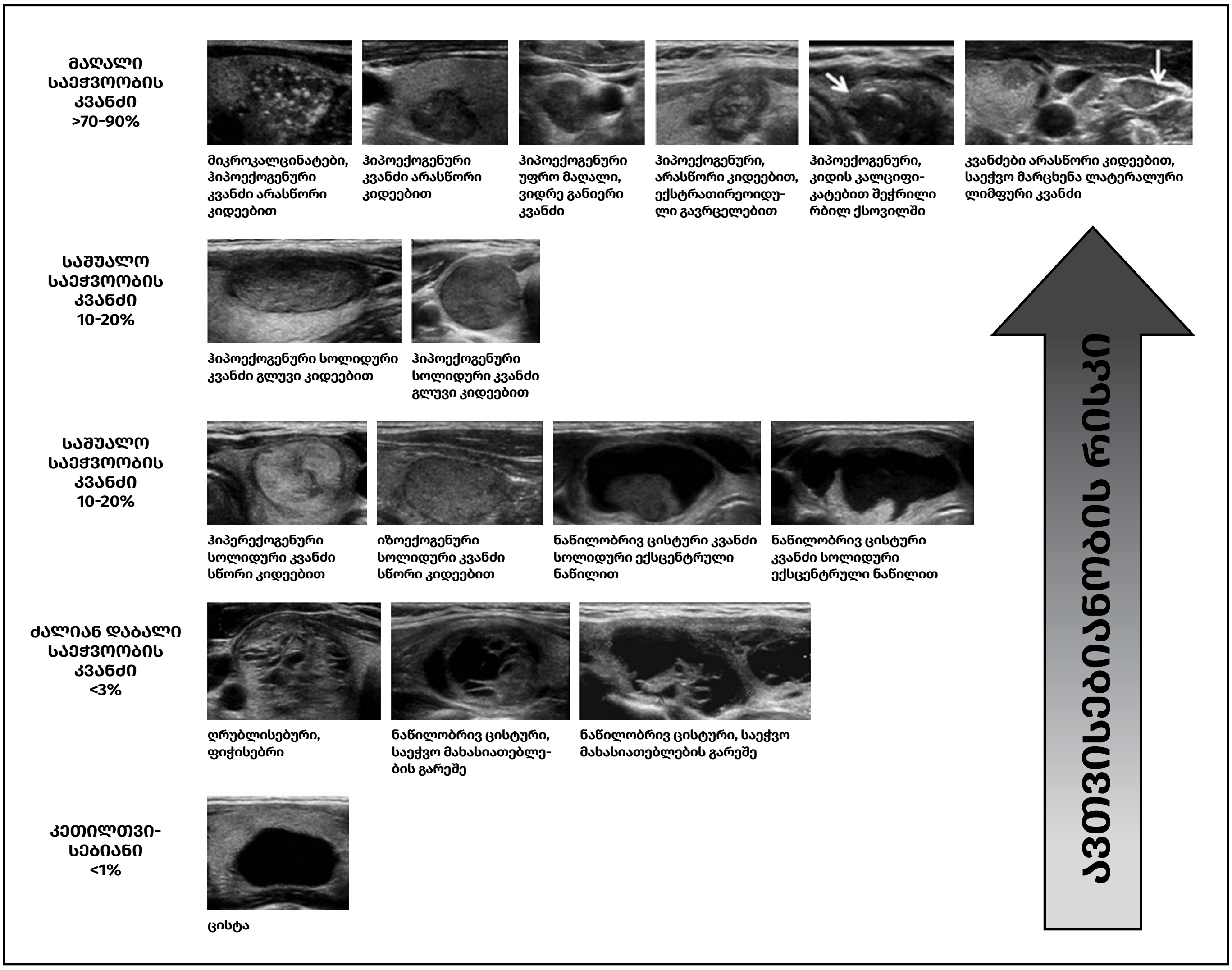
(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) სონოგრაფიულად საშუალო საეჭვოობის კვანძებში FNA ბიოფსიის ჩატარება რეკომენდებულია, თუ კვანძის ზომა ≥1 სმ-ისა.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(C) სონოგრაფიულად დაბალი საეჭვოობის კვანძებში FNA ბიოფსიის ჩატარება რეკომენდებულია, თუ კვანძის ზომა ≥1.5 სმ-ისა.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)



სურათი 2. ATA-ის მიხედვით ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების სონოგრაფიული მახასიათებლები და ავთვისებიანობის რისკი

(D) სონოგრაფიულად ძალიან დაბალი საეჭვოობის კვანძებში FNA ბიოფსიის ჩატარება რეკომენდდებულია, თუ კვანძის ზომა ≥2 სმ-ისა; ასეთ შემთხვევაში, მხოლოდ ულტრაბგერითი დაკვირვებაც გამართლებული და მიზანშეწონილი ალტერნატივაა. (იხ. სურათი 2 და ცხრილი 1)

(სუსტი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

FNA ბიოფსიის ჩატარება რეკომენდებული არ არის შემდეგ შემთხვევებში (იხ. სურათი 2 და ცხრილი 1):

(E) თუ კვანძის მახასიათებლები არ აკმაყოფილებს მოცემულ კრიტერიუმებს

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(F) სრულად ცისტური კვანძების შემთხვევაში

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

მაღალი საეჭვოობის კვანძის არსებობის შემთხვევაში, რომელიც ზომით ნაკლებია 1 სმ-ზე, არ ავლენს ექსტრათირეოიდული გავრცელების ნიშნებს და არ ახლავს სონოგრაფიულად საეჭვო ლიმფური კვანძების გადიდება, რეკომენდებულია აქტიური დაკვირვება (95). თუმცა, კვლევებით ნანახია, რომ ახალგაზრდა ასაკის <40 წ. პაციენტებში აღინიშნება მსგავსი კვანძების უფრო სწრაფი ზრდა და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირების უფრო მაღალი სიხშირე. ამდენად, მიუხედავად იმისა, რომ ზოგადად 1 სმ-ზე ნაკლები ზომის მაღალი საეჭვოობის კვანძის შემთხვევაში, რომელიც არ ავლენს ექსტრათირეოიდულ ზრდას ან არ ახლავს პათოლოგიური ლიმფადენოპათია, მოწოდებულია აქტიური დაკვირვება, პაციენტის ასაკისა და სურვილის გათვალისწინებით, შესაძლოა ასეთ კვანძებში დამატებით FNA ბიოფსიის ჩატარება (95).

ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს 15-20% წარმოდგენილია იზო- და ჰიპერექოგენური კვანძებით, უხშირესად ეს არის ფოლიკულური კიბო ან პაპილარული კიბოს ფოლიკულური ვარიანტი (71).

ცისტური კვანების ბიოფსია დიაგნოსტიკის მიზნით საჭირო არ არის (იხ. სურათი 2, ცხრილი 1). თუ ცისტა დიდია ან სიმპტომურია, შესაძლოა, ჩატარდეს ასპირაცია ეთანოლის ინექციით ან მის გარეშე. თუ ცისტის ასპირაცია

კეთდება, აუცილებლად უნდა მოხდეს მასალის ციტოლოგიური შეფასებაც.

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების აღმოჩენის შემთხვევაში აუცილებელია, ჩატარდეს კისრის ლიმფური კვანძების ულტრასონოგრაფიული კვლევა.

თუკი ულტრაბგერით ინახა კისრის საეჭვო ლიმფური კვანძი, უნდა მოხდეს ლიმფური კვანძის ბიოფსია და ასპირატში Tg-ის განსაზღვრა.

თუ სახეზეა საეჭვო ლიმფური კვანძი (იხ. ცხრილი 2) და ფარისებრ ჯირკვალში არის 1 სმ-ზე ნაკლები ზომის კვანძი, უნდა ჩატარდეს ფარისებრ ჯირკვალში არსებული კვანძოვანი წარმონაქმნის FNA ბიოფსია, რამდენადაც შესაძლოა, იგი იყოს პირველადი წყარო.

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძის არსებობისას ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს კლინიკური რისკის ფაქტორებია: (96)

1. ფიქსაცია ირგვლივ მდებარე ქსოვილებში ყლაპვის დროს
2. ტკივილი
3. ხველა
4. ხმის ცვლილება
5. სწრაფი ზრდა
6. კისრის ლიმფადენოპათია
7. ანამნეზში თავ-კისრის დასხივება (მაგ., ლეიკემიის გამო თავის დასხივება, ან კეთილთვისებიანი მდგომარეობის გამო მაგ., თიმუსის გადიდების ან ტონზილების გადიდების გამო ჩატარებული სხივური თერაპია)
8. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ოჯახური ანამნეზი

ცხრილი 1. **ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების სონოგრაფიული მახასიათებლები, ავთვისებიანობის გამოთვლილი რისკი და წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიის ჩვენებები**

სონოგრაფიული ტიპი	ულტრაბგერითი მახასიათებლები	სავარაუდო ავთვისებიანობის რისკი %-ში	FNA ბიოფსიის ჩატარებისთვის კვანძის ზღვრული ზომა (იგულისხმება მაქსიმალური დიამეტრი)
ავთვისებიანობაზე მაღალი საეჭვოობის კვანძი	სოლიდური ჰიპოექოგენური კვანძი ან ნაწილობრივ ცისტური კვანძი სოლიდური ჰიპოექოგენური კომპონენტით + ერთი ან მეტი საეჭვო მახასიათებლით, როგორიცაა: • უსწორმასწორო (ინფილტრაციული) კიდეები • მიკროკალცინატები • უფრო მაღალი, ვიდრე განიერი კვანძი (ვერტიკალური ორიენტაციის კვანძი) • კიდის კალციფიკატები შეჭრილი რბილ ქსოვილში (გაკირული კაფსულა მცირე, რბილქსოვილოვანი კომპონენტით) • ექსტრათირეოიდული გავრცელების ნიშნები	>70-90%[a]	FNA რეკომენდებულია თუ კვანძის ზომა ≥1 სმ-ისა
ავთვისებიანობაზე საშუალო საეჭვოობის კვანძი	ჰიპოექოგენური სოლიდური კვანძი გლუვი კიდეებით, რომელსაც არ აქვს: • არასწორი კონტური (ტალღოვანი, მიკროლობულური, ინფილტრაციული) • მიკროკალცინატები • ექსტრათირეოიდული გავრცელება • ვერტიკალური ორიენტაცია (მაღალი კვანძი) • ექსტრათირეოიდული გავრცელების ნიშნები	10-20%	FNA რეკომენდებულია თუ კვანძის ზომა ≥1 სმ-ისა
ავთვისებიანობაზე დაბალი საეჭვოობის კვანძი	იზოექოგენური ან ჰიპერექოგენური სოლიდური კვანძი, ან ნაწილობრივ ცისტური კვანძი, რომელსაც არ აქვს: • არასწორი კონტური (ტალღოვანი, მიკროლობულური, ინფილტრაციული) • მიკროკალცინატები • ექსტრათირეოიდული გავრცელება • ვერტიკალური ორიენტაცია (მაღალი კვანძი) • ექსტრათირეოიდული გავრცელების ნიშნები	5-10%	FNA რეკომენდებულია თუ კვანძის ზომა ≥1.5 სმ-ისა
ავთვისებიანობაზე ძალიან დაბალი საეჭვოობის კვანძი	ღრუბლისებრი (ფიჭისებრი) ან ნახევრად ცისტური კვანძი ზ/ა საეჭვო მახასიათებლების გარეშე	<3%	FNA რეკომენდებულია თუ კვანძის ზომა ≥2 სმ-ისა, ან ალტერნატიული მიდგომაა ულტრაბგერით დინამიკაში დაკვირვება
კეთილთვისებიანი	სრულად ცისტური (სოლიდური კომპონენტის გარეშე)	<1%	FNA ბიოფსია რეკომენდებული არ არის[b]

a ეს გამოთვლა მიღებულია დიდი გამოცდილების მქონე მესამეული ცენტრებიდაn, ჯამური რისკი შესაძლოა, უფრო დაბალი იყოს სონოფრაფიაზე მომუშავე სპეციალისტებს შორის ვარიაბელობის გათვალისწინებით

b ცისტის ასპირაცია შესაძლოა, განიხილებოდეს სიმპტომური ცისტების შემთხვევაში, კოსმეტიკური დრენაჟის მიზნით

ცხრილი 2. **ლიმფური კვანძების ულტრაბგერითი ნიშნები, რომლებიც დამახასიათებელია ავთვისებიანი დაზიანებისთვისა**

ნიშანი	მგრძნობელობა %-ში	სპეციფიკურობა %-ში
მიკროკალცინატები	5-69%	93-100%
ცისტური კომპონენტი	10-34%	91-100%
პერიფერიული ვასკულარიზაცია	40-86%	57-93%
ჰიპერექოგენურობა	30-87%	43-95%
მრგვალი ფორმა	37%	70%

ადაპტირებულია ნებართვით ევროპის თირეოიდული ასოციაციის (ETA) კისრის ულტრასონოგრაფიის გაიდლაინიდან (20)

FNA ბიოფსიასთან შედარებით ფარისებრი ჯირკვლის კვანძის ულტრაბგერითი აქტიური დაკვირვება შესაძლოა, უმჯობესი იყოს ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც:

1. დაბალი აქვთ სიცოცხლის მოსალოდნელი ხანგრძლივობა
2. როდესაც სახეზეა ძალიან დაბალი საეჭვოობის კვანძების არსებობა (მაგ., ღრუბლისებრი, ფიჭისებრი კვანძი)
3. პაციენტებში, ქირურგიული ჩარევის ძალიან მაღალი რისკით (მაგ., ძლიერ ხანდაზმული, მძიმე თანმხლები პათოლოგიით და ა.შ.)

[A11] რა როლი აქვს FNA ბიოფსიას, ციტოლოგიის ინტერპრეტაციას და მოლეკულურ ტესტებს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებთან?

■ რეკომენდაცია 9

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების FNA ბიოფსიის შემდეგ ციტოლოგიური პასუხის გაცემა უნდა მოხდეს დიაგნოსტიკური ჯგუფების მიხედვით, რომელიც მოცემულია Bethesda სისტემაში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქმნების FNA ბიოფსიის შედეგად შესაძლოა, მივიღოთ დიაგნოსტიკური კატეგორიები, რომლებიც Bethesda სისტემით 6 დიაგნოსტიკურ ჯგუფად იყოფა.

Bethesda კლასიფიკაციით III დიაგნოსტიკურ კატეგორიაში დაუდგენელი მნიშვნელობის ატიპიას (AUS) შესაძლოა, ჰქონდეს ავთვისებიანობის უფრო მაღალი რისკი, ვიდრე დაუდგენელი მნიშვნელობის ფოლიკულურ დაზიანებას (FLUS).

Bethesda დიაგნოსტიკური კატეგორიებიდან ყველაზე ხშირად III (AUS/FLUS) და IV დიაგნოსტიკური კატეგორიები არ ემთხვევა ოპერაციული მასალის ნიმუშებს.

[A12] არადიაგნოსტიკური ციტოლოგია

■ რეკომენდაცია 10

(A) არადიაგნოსტიკური ციტოლოგიის შემთხვევაში რეკომენდებულია 3 თვეში განმეორებითი ციტოლოგიური კვლევა ულტრაბგერის კონტროლით და შესაძლებლობის შემთხვევაში, ექსპრეს ციტოლოგიით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) განმეორებითი ციტოლოგიისას Bethesda I პასუხის განმეორების შემთხვევაში მოწოდებულია ან ოპერაციული ჩარევა ზუსტი ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზის ვერიფიცირების მიზნით, ან დინამიკაში მჭიდრო დაკვირვება.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(C) განმეორებითი ციტოლოგიისას Bethesda I პასუხის განმეორების შემთხვევაში ულტრასონოგრაფიულად საეჭვო ნიშნების მქონე კვანძის შემთხვევაში უმჯობესია ოპერაცია, ასევე, უკეთესია ოპერაციული ჩარევა ისეთი კვანძის შემთხვევაში, რომლის ზომა იზრდება 20%-ზე მეტად ორ განზომილებაში, ან სახეზეა ავთვისებიანობის კლინიკური რისკის ფაქტორები.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

არადიაგნოსტიკური ციტოლოგიის შემთხვევაში რეკომენდებულია 3 თვეში განმეორებითი ციტოლოგიის წარმოება ულტრაბგერის კონტროლით და ექსპრეს ციტოლოგიით (109-113).

განმეორებითი ციტოლოგიისას, Bethesda I განმეორების შემთხვევაში მოწოდებულია ან ოპერაციული ჩარევა ზუსტი ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზის ვერიფიცირების მიზნით, ან დინამიკაში მჭიდრო დაკვირვება.

ულტრასონოგრაფიულად საეჭვო (მაღალი საეჭვოობის სონოგრაფიული მახასიათებლები) კვანძის შემთხვევაში უმჯობესია ოპერაცია, ასევე, უკეთესია ოპერაციული ჩარევა ისეთი კვანძის შემთხვევაში, რომლის ზომა იზრდება >20%-ზე მეტად ორ განზომილებაში. ასევე, თუკი სახეზეა ავთვისებიანობის კლინიკური რისკის ფაქტორები (118).

განმეორებითი ბიოფსიის ჩატარება რეკომენდებულია 3 თვიანი ინტერვალით, რათა ბიოფსიით გამოწვეული რეაქტიული და რეპარაციული ცვლილებების გამო თავიდან იქნას არიდებული ცრუ უარყოფითი პასუხი (114).

თუ საეჭვოა ავთვისებიანი პროცესის არსებობა, შესაძლებელია, უფრო ხანმოკლე პერიოდში დაიგეგმოს განმეორებითი ბიოფსია.

მასალა არასაკმარისი დიაგნოსტიკისთვის ანუ Bethesda I უფრო ხშირად გვხვდება კვანძებში, სადაც 50%-ზე მეტი უჭირავს ცისტურ კომპონენტს (64,112,117).

ერთ-ერთი კვლევით Bethesda I ციტოლოგიურ კატეგორიაში განმეორებითი ბიოფსიით მხოლოდ 2-4% აღმოჩნდა ავთვისებიანი, ხოლო იმავე არადიაგნოსტიკურ კატეგორიაში ჩატარებული ოპერაციების სიხშირე 9-32% იყო (101-103).

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

ცხრილი 3. Bethesda ციტოპათოლოგიური დიაგნოსტიკური კატეგორიები და ავთვისებიანობის რისკი

	დიაგნოსტიკური კატეგორია	ავთვისებიანობის რისკი გამოთვლილი/წინასწარ განსაზღვრული BETHESDA სისტემის მიერ %-ში[a]	ავთვისებიანობის რეალური რისკი ქირურგიულად ამოკვეთილ და შესწავლილ კვანძებში %-ში საშუალო მაჩვენებელი[b]
I	დიაგნოსტიკისთვის არასაკმარისი ან არადამაკმაყოფილებელი	1-4%	20% (9-32%)
II	კეთილთვისებიანი	0-3%	2,5% (1-10%)
III	დაუდგენელი მნიშვნელობის ატიპია (AUS); დაუდგენელი მნიშვნელობის ფოლიკულური დაზიანება (FLUS)	5-15%	14% (6-48%)
IV	ფოლიკულური ნეოპლაზია/საეჭვო ფოლიკულურ ნეოპლაზიაზე	15-30%	25% (14-34%)
V	საეჭვო ავთვისებიანობაზე	60-75%	70% (53-97%)
VI	ავთვისებიანი	97-99%	99% (94-100%)

[a] როგორც ნაჩვენები იყო The Bethesda System by Cibas and Ali-ის მიერ (1076).

[b] Bongiovanni et al.-ის (103) 8 კვლევის მეტა-ანალიზზე დაყრდნობით. რისკი გამოთვლილი იყო თითოეული კატეგორიისთვის კვანძების იმ ნაწილზე დაყრდნობით, რომლებსაც ჩაუტარდა ქირურგიული ამოკვეთა და, დიდი ალბათობით, არ ასახავს მთელ პოპულაციას, განსაკუთრებით, არადიაგნოსტიკური და კეთილთვისებიანი კატეგორიის მქონე პაციენტებისთვის.

ზოგიერთი კვლევით, უფრო მეტი ინფორმაციის მომცემი შეიძლება, იყოს მსხვილი ნემსით ასპირაციული ბიოფსია, (119) BRAF მუტაციაზე კვლევა (120,121) ან სრული გენეტიკური მუტაციების პანელის (122) შესწავლა. თუმცა, ამ კვლევების სრული კლინიკური მნიშვნელობა და ღირებულება ამ დრომდე დაუზუსტებელი რჩება.

[A13] კეთილთვისებიანი ციტოლოგია (Bethesda II)

■ რეკომენდაცია 11

თუ კვანძი ციტოლოგიური კვლევით კეთილთვისებიანია, დამატებით შემდგომი კვლევა ან მკურნალობა საჭირო არ არის.

(ძლიერი რეკომენდაცია, მაღალი ხარისხის მტკიცებულება)

Bethesda II დიაგნოსტიკური კატეგორიის კვანძების მხოლოდ 1-2% შეიძლება, აღმოჩნდეს ავთვისებიანი განმეორებითი FNA ბიოფსიის შედეგად (129-133).

კვლევებით ინახა, რომ ოპერაციული ჩარევის შემდგომ ოპერაციამდე ბიოფსიით ვერიფიცირებული კეთილთვისებიანი კვანძების 3,2% აღმოჩნდა ავთვისებიანი (134).

დღემდე გაურკვეველია, უფრო დიდი ზომის კვანძები ბიოფსიით დადასტურებული კეთილთვისებიანი ციტოლოგიით ატარებენ თუ არა ავთვისებიანობის გაზრდილ რისკს.

ხანგრძლივ პერსპექტივაში თუ შევხედავთ, პირველი ბიოფსიისას, Bethesda II პასუხის შემთხვევაში, პაციენტების სიკვდილობის რისკი უმნიშვნელოა. თუმცა, დაბალი, მაგრამ რეალური რისკი არსებობს, რომ ამ კატეგორიაში მოხვდეს ავთვისებიანი კვანძი ცრუ უარყოფითი პასუხით.

[A14] ავთვისებიანი ციტოლოგია (Bethesda VI)

■ რეკომენდაცია 12

თუ კვანძი ციტოლოგიურად ავთვისებიანია, როგორც წესი, რეკომენდებულია ოპერაციული მკურნალობა.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

როგორც წესი, შემთხვევათა უმეტესობაში რეკომენდებულია ოპერაციული მკურნალობა.

თუმცა, აქტიური, ფრთხილი დაკვირვება შესაძლოა, მიზანშეწონილი იყოს შემდეგ შემთხვევებში:

- მცირე ზომის პაპილარული მიკროკარცინომის დროს, როდესაც არ არის საეჭვო და პათოლოგიური ლიმფადენოპათია, წარმონაქმნი არ არის ტრაქეასთან ახლოს ან წილის უკანა კედელთან, რომ არ იყოს ხორხის შებრუნებულ ნერვში ჩაზრდის საშიშროება.
- როდესაც პაციენტს ოპერაციის ძალიან მაღალი რისკი აქვს და სხვა თანმხლები სამედიცინო მდგომარეობის გამო ვერ ჩაუტარდება და არაკეთილსაიმედო იქნება ოპერაციული მკურნალობა
- ძლიერ ხანდაზმულ პირებში
- პაციენტებში, რომელთა სიცოცხლის მოსალოდნელი ხანგრძლივობა მცირეა (სხვა ონკოპათოლოგია, კარდიო-პულმონური პათოლოგია, სხვ.)
- პაციენტებში, რომლებსაც სასწრაფოდ ესაჭიროებათ სხვა ოპერაციული მკურნალობა
- პაციენტებში მიკროკარცინომით, რომელიც არ ავლენს ლოკალურ ინვაზიას და/ან აგრესიულ ციტოლოგიას.

დღეისთვის არ არის ცნობილი მიკროკარცინომის ის განმასხვავებელი ნიშანი, რომელიც დანამდვილებით გვეტყოდა, თუ რომელი მიკროკარცინომა გამოიწვევს მეტასტაზირებას და რომელი წარმოადგენს დუნედ მიმდინარე არასაშიშ მდგომარეობას (145-151).

იაპონიაში ჩატარებულ კვლევებში, პაციენტებზე აქტიურად დაკვირვებისას, მხოლოდ 5%-მა აჩვენა ზრდა 5 წლის მანძილზე 5 და 10 წლიანი დაკვირვებისას კისრის ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზები გაჩნდა 1.7% და 3.8% შემთხვევაში, შესაბამისად. ყველა მათგანს ჩაუტარდა ოპერაციული მკურნალობა. პოსტოპერაციულად 75 თვიანი დაკვირვების შედეგად მხოლოდ 1 პაციენტთან განვითარდა რეციდივი. სხვა კვლევებმაც მსგავსი სურათი აჩვენა (143).

საინტერესოა, რომ მიკროკარცინომების კლინიკური პროგრესირება ყველაზე ხშირია ახალგაზრდა პაციენტებში (<40 წ.) — 8,9%; 40-დან 60 წლამდე პაციენტებში პროგრესირების სიხშირე იყო 3,5%, ხოლო 60 წელს გადაცილებულ პირებში კი — მხოლოდ 1.6% (95).

BRAF მუტაციაზე კვლევა სხვა ონკომარკერებთან კომბინაციაში შესაძლოა, იყოს დამხმარე უფრო ცუდი გამოსავლის მქონე კიბოს აღმოსაჩენად. (მაგ., TERT, TP53, AKT1, PIK3CA) (154-157).

[A15] გაურკვეველი ციტოლოგია (AUS/FLUS, FN, SUSP) (Bethesda III, IV, V)

[A16] როგორია FNA-ით მიღებული ნიმუშის მოლეკულური ტესტირების პრინციპები?

■ რეკომენდაცია 13

თუ პაციენტისთვის შეთავაზებული იქნება მოლეკულური ტესტირება, აუცილებლად უნდა მოხდეს აღნიშნული კვლევის უპირატესობებისა და ნაკლის შესახებ მისი ინფორმირებაც, ასევე, განმარტებული უნდა იყოს იმ თერაპიული უზუსტობებისა და ბუნდოვანების შესახებ, რაც ახლავს კვლევის შედეგების ინტერპრეტაციას ხანგრძლივ პერსპექტივასა და დროში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 14

თუ პაციენტთან მოლეკულური ტესტირების ჩატარება გადაწყდა, კვლევა უნდა შესრულდეს CLIA/CAP (Clinical Laboratory Improvement Amendments/College of American Pathologists) სერტიფიცირებულ ან მის საერთაშორისო ეკვივალენტ მოლეკულურ ლაბორატორიაში. რამდენადაც, ასეთ ლაბორატორიაში ჩატარებული კვლევის ხარისხი ბევრად მაღალია, ვიდრე სხვაგან.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

[A17] AUS/FLUS ციტოლოგია (Bethesda III)

■ რეკომენდაცია 15

(A) AUS/FLUS ციტოლოგიისას გასათვალისწინებელია ავთვისებიანობის კლინიკური რისკის ფაქტორების არსებობა, ულტრაბგერითი მახასიათებლები და ამ მონაცემების მიხედვით, გადასაწყვეტია განმეორებითი FNA ბიოფსიის ან მოლეკულური ტესტირების საკითხი, რათა დამატებით შეფასდეს ავთვისებიანობის რისკი და პაციენტს ერჩიოს ან პირდაპირ დიაგნოსტიკური ოპერაცია, ან აქტიური მეთვალყურეობა. პაციენტის ინფორმირება გადაწყვეტილების მიღებისას, ასევე მისი ჩართულობა, მისი სურვილისა და შესაძლებლობების გათვალისწინება აუცილებელია.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(B) თუ განმეორებითი FNA ციტოლოგია და/ან მოლეკულური ტესტირება არ ჩატარდა ან არ არის ინფორმაციული, რეკომენდებულია ან დაკვირვების ტაქტიკა, ან კვანძის დიაგნოსტიკური ოპერაციული ამოკვეთა. გადაწყვეტილება დამოკიდებულია კლინიკური რისკის ფაქტორებზე, სონოგრაფიულ მახასიათებლებსა და პაციენტის არჩევანზე.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

AUS-ს უფრო მაღალი პოტენციალი აქვს ავთვისებიანობის, ვიდრე FLUS-ს.

პოსტოპერაციულად სხვადასხვა ცენტრებში AUS/FLUS ციტოლოგიით ავთვისებიანობის სიხშირე იყო 6-48%, ხოლო საშუალოდ — 16% (191).

AUS/FLUS ციტოლოგიისას გასათვალისწინებელია ავთვისებიანობის კლინიკური რისკის ფაქტორების არსებობა, ულტრაბგერითი მახასიათებლები და ამ მონაცემების მხედველობაში მიღების შემდგომ გადასაწყვეტია განმეორებითი FNA ბიოფსიის, ან მოლეკულური ტესტირების საკითხი, რათა დაზუსტდეს ავთვისებიანობის არსებობის საკითხი და პაციენტს ერჩიოს ან პირდაპირ დიაგნოსტიკური ოპერაცია, ან აქტიური მეთვალყურეობა. პაციენტის ინფორმირება და გადაწყვეტილების მიღების პროცესში პაციენტის ჩართვა და მისი სურვილის და შესაძლებლობების გათვალისწინება აუცილებელია.

AUS/FLUS ციტოლოგია მიზანშეწონილია გადაიხედოს ექსპერტი ციტოლოგის მიერ მეორე აზრის მოსმენის მიზნით (106,192).

განმეორებითი FNA ციტოლოგიისას 10-30%-ში პასუხი ისევ AUS/FLUS-ია (104,193-195).

7 გენის მუტაციას (BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPRγ) აქვს მაღალი სპეციფიკურობა (105,122,162,165-168) და მხოლოდ BRAF-თან შედარებით უკეთესი სენსიტიურობა 63-80% (162,165).

„167 GEC" მოლეკულურ ტესტს აქვს მაღალი სენსიტიურობა და დაბალი სპეციფიკურობა.

$BRAF^{V600E}$ აქვს კარგი დადებითი პრედიქტიული ღირებულება (PPV) და ცუდი უარყოფითი პრედიქტიული ღირებულება (NPP), აქვს კარგი სპეციფიკურობა, მაგრამ ცუდი სენსიტიურობა.

„167 GEC" მოლეკულურ ტესტს აქვს კარგი NPP, მაგრამ ცუდი PPV, აქვს კარგი სენსიტიურობა, მაგრამ ცუდი სპეციფიკურობა.

ულტრასონოგრაფიულად საეჭვო კვანძებში მაღალია ავთვისებიანობის რისკი, დაახლოებით 60-90% (201-204),

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.

მათ შორის, მხოლოდ 1 საეჭვო ნიშნის შემთხვევაშიც კი:

- ჰიპოექოგენურობა (მკვეთრად გამოხატული)
- მიკროკალცინატები
- მაღალი კვანძები (ვერტიკალური ზრდით — უფრო მაღალი, ვიდრე განიერი)
- უსწორმასწორი კიდეები

AUS/FLUS შემთხვევაში მისაღებია როგორც დაკვირვების, ისე დიაგნოსტიკური ოპერაციის ტაქტიკა.

[A18] ფოლიკულური ნეოპლაზია ან საეჭვო ფოლიკულურ ნეოპლაზიაზე (Bethesda IV)

■ რეკომენდაცია 16

(A) Bethesda IV კატეგორიის კვანძოვანი წარმონაქმნის დიაგნოსტიკური ქირურგიული ამოკვეთა ამ ციტოლოგიური ჯგუფისთვის დიდი ხნის შემუშავებული მკურნალობის სტანდარტია. თუმცა, კლინიკური და სონოგრაფიული მონაცემების გათვალისწინებით შესაძლოა, რეკომენდებულ იქნას მოლეკულური ტესტირება დამატებით ავთვისებიანობის რისკის შეფასების მიზნით, ნაცვლად იმისა, რომ პაციენტი პირდაპირ გადამისამართდეს ქირურგიაში. პაციენტის ინფორმირებული არჩევანი და შესაძლებლობა გათვალისწინებული უნდა იყოს გადაწყვეტილების მიღების პროცესში.

(სუსტი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) თუ მოლეკულური ტესტირება არ ჩატარდა, ან არაინფორმაციულია, უნდა მოხდეს კვანძოვანი წარმონაქმნის ქირურგიული ამოკვეთა კვანძის მოცილებისა და საბოლოო დიაგნოზის დაზუსტების მიზნით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

ჰიურტლის უჯრედები, რომლებიც აღმოცენებულია უხშირესად RAS მუტაციის შედეგად მოიცავს ავთვისებიანობის 15-30%-იან რისკს (191).

ასეთი ციტოლოგიური პასუხი მოდის FNA ბიოფსიების 1-25%-ში (~10%) (191).

ოპერაციულად Bethesda IV ციტოლოგიური ჯგუფიდან ავთვისებიანი ფოლიკულური კარცინომა გვხვდება შემთხვევათა 14-33%-ში (საშუალოდ 26%-ში) (191).

Bethesda IV შემთხვევაში მოლეკულურ ტესტებს (7 გენის პანელი) აქვს 57-75%-იანი მგრძნობელობა და 97-100% -იანი სპეციფიკურობა. შესაბამისად, დადებითი პრედიქტიული ღირებულება — 87-100%, ხოლო უარყოფითი პრედიქტიული ღირებულება — 79-86% (162-165).

[A19] ციტოლოგიური კატეგორია: საეჭვო ავთვისებიანობაზე (Bethesda V)

■ რეკომენდაცია 17

(A) თუ ციტოლოგიის პასუხი ფორმულირდება, როგორც საეჭვო პაპილარული კარცინომის არსებობაზე (SUSP), ქირურგიული მკურნალობა რეკომენდებულია ისევე, როგორც ავთვისებიანი ციტოლოგიის შემთხვევაში. გასათვალისწინებელია კლინიკური რისკის ფაქტორების არსებობა, სონოგრაფიული მახასიათებლები, პაციენტის ინფორმირებული არჩევანი და შესაძლოა, გენეტიკური მუტაციის ტესტების შედეგები (თუ ასეთი ჩატარებულია).

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(B) კლინიკური და სონოგრაფიული მახასიათებლების გათვალისწინების შემდეგ, შესაძლოა, დამატებით ჩატარდეს ტესტირება მუტაციაზე BRAF ან შესწავლილ იქნას 7 გენის პანელი (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPARγ) თუ არსებობს იმის მოლოდინი, რომ ამ მონაცემებს შეუძლია, შეცვალოს ქირურგიული მკურნალობის შესახებ გადაწყვეტილება.

(სუსტი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ამ ციტოლოგიური კატეგორიისას ვიქცევით ისე, როგორც ავთვისებიანი ციტოლოგიის დროს, რამდენადაც ავთვისებიანობის რისკი მაღალია.

თუმცა, საყურადღებოა სონოგრაფიული მახასიათებლებისა და კლინიკური რისკის ფაქტორების არსებობა, პაციენტის სურვილი და გენეტიკური კვლევის შედეგები.

მოლეკულური ტესტები შესაძლოა, იყოს დამხმარე ქირურგიული მკურნალობის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში.

ამ ციტოლოგიის მქონე პაციენტებში პოსტოპერაციულად ავთვისებიანი კიბოს (უხშირესად პაპილარული კარცინომის) დადასტურების რისკი 60-75%-ს შეადგენს. $BRAF^{V600E}$ მუტაციას აქვს პრაქტიკულად 100%-იანი სპეციფიკურობა და 36%-იანი სენსიტიურობა (162,198,210,211).

[A20] რამდენად გამოსადეგია ^{18}FDG-PET სკანირება ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი კვანძების ერთმანეთისგან გამიჯვნისთვის, როდესაც FNA ციტოლოგია გაურკვეველია (AUS/FLUS, FN, SUSP)?

■ რეკომენდაცია 18

^{18}FDG-PET სკანირების გამოყენება არ არის რუტინულად რეკომენდებული გაურკვეველი ციტოლოგიის მქონე კვანძების დამატებით გამოკვლევის მიზნით.

(სუსტი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

გარკვეული კვლევების მიხედვით ^{18}FDG-PET სკანირებას შესაძლოა, დამატებითი ინფორმაციული და დამხმარე ღირებულება ჰქონდეს ციტოლოგიურად გაურკვეველი კვანძების შემთხვევაში. თუმცა, ბოლო დროს ჩატარებული კვლევებით ვერ ინახა დამატებით დიაგნოსტიკური სარგებელი ან რისკის შეფასების გაუმჯობესება ულტრაბგერით მიღებულ მონაცემებსა და ^{18}FDG-PET სკანირებით მიღებულ ინფორმაციას შორის. ამდენად, მისი რუტინულად გამოყენება რეკომენდებული არ არის (220).

[A21] რა სახის და მასშტაბის ოპერაცია უნდა ჩატარდეს გაურკვეველი ციტოლოგიის (AUS/FLUS, FN/SFN, SUSP) მქონე კვანძების შემთხვევაში?

■ რეკომენდაცია 19

თუკი არჩეულია ქირურგია ციტოლოგიურად გაურკვეველი ერთი კვანძის დიაგნოსტიკისთვის, რეკომენდებულია ფარისებრი ჯირკვლის ლობექტომია, როგორც

საწყისი ქირურგიული მიდგომა. ეს მიდგომა შეიძლება, შეიცვალოს კლინიკურ ან სონოგრაფიულ მახასიათებლებზე დაყრდნობით, პაციენტის სურვილისა და/ან მოლეკულური ტესტირების (თუ ასეთი ჩატარებულია) შედეგების გათვალისწინებით. (იხ. რეკომენდაციები 13-16)

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 20

(A) ავთვისებიანობის მაღალი რისკის გამო ტოტალური თირეოიდექტომია შესაძლოა, უპირატესი იყოს ისეთი გაურკვეველი კვანძების შემთხვევაში, რომლებიც ციტოლოგიურად საეჭვოა ავთვისებიანობაზე, დადებითია კარცინომის არსებობაზე მიმანიშნებელ მუტაციებზე, სონოგრაფიულად შეიცავს მაღალი საეჭვოობის ნიშნებს, ან ზომით დიდია (>4 სმ), ან არსებობს ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის ოჯახური ანამნეზი ან დასხივების ისტორია. ტოტალური თირეოიდექტომია, ასევე, რეკომენდებულია ისეთი კვანძების შემთხვევაშიც, რომლებიც პოსტოპერაციულად ავთვისებიანობის დადასტურების შემთხვევაში, მოითხოვდა განმეორებით ოპერაციას ტოტალური თირეოიდექტომიის სახით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) გაურკვეველი ციტოლოგიის მქონე პაციენტებთან, რომლებსაც მეორე წილშიც აღენიშნებათ კვანძები, (ანუ აქვთ ბილატერალური კვანძოვანი დაავადება — რედ. შენიშვნა), სერიოზული თანმხლები პათოლოგიის თანაარსებობისას ან პაციენტის არჩევანის გათვალისწინებით, მომავალში მეორე წილზე შესაძლო განმეორებითი ოპერაციის თავიდან ასაცილებლად, შესაძლოა, ჩატარდეს ტოტალური ან თითქმის ტოტალური თირეოიდექტომია. ტოტალური თირეოიდექტომიის ჩატარების საფუძველს წარმოადგენს ის დაშვება, რომ გაურკვეველი ციტოლოგიის მქონე კვანძის პოსტოპერაციული შეფასებისას ავთვისებიანობის დადასტურების შემთხვევაში საჭირო იქნებოდა განმეორებითი ოპერაციის ჩატარება.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

1 მცირე ზომის კვანძის შემთხვევაში, როდესაც სონოგრაფიულად არ არის მაღალი საეჭვოობის ნიშნები, რეკომენდებულია ლობექტომია (ჰემითირეოიდექტომია) (225).

ეს მიდგომა შეიძლება, შეიცვალოს კლინიკური რისკის ფაქტორებისა (მაგ., კვანძი >4 სმ, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ოჯახური ანამნეზი, დასხივების ისტორია) (226-229), სონოგრაფიული ნიშნების მიხედვით (იხ. ცხრილი 1) (202-203) და პაციენტის სურვილის მიხედვით, ასევე, მოლეკულური ტესტირების (თუკი ასეთი ჩატარდა) შედეგების გათვალისწინებით.

ტოტალური თირეოიდექტომია მოწოდებულია კლინიკური რისკის ფაქტორების არსებობისას, ასევე, ორივე წილში კვანძების არსებობის შემთხვევაში და თანმხლები თირეოტოქსიკოზის დროს.

ტოტალური თირეოიდექტომია მოწოდებულია კვანძის ავთვისებიანობის მაღალი რისკის შეთხვევაში, როცა საჭირო ხდება განმეორებითი ოპერაციის ჩატარება, თუ გაურკვეველი ციტოლოგიის მქონე კვანძი პოსტოპერაციულად აღმოჩნდება ავთვისებიანი.

ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის დატოვება >1გ, ჰემითირეოიდექტომია და ლობექტომია მიზანშეწონილი არ არის ისეთ შემთხვევებში, როდესაც ავთვისებიანობაზე ეჭვი მაღალია.

რაც შეეხება გენეტიკური ტესტების გამოყენებას ავთვისებიანობის რისკის სტრატიფიკაციისთვის, როდესაც 7 გენის პანელი უარყოფითია AUS/FLUS (Bethesda III) ან FN (Bethesda IV) ციტოლოგიური კატეგორიები შეიცავს ავთვისებიანობის 5-6%-იან რისკს (162-163).

SUSP კვანძები (Bethesda V) უარყოფითი მოლეკულური მარკერების შემთხვევაშიც კი შეიცავს ავთვისებიანობის 15-28%-იან რისკს.

ჰემითირეოიდექტომია/ლობექტომია ასოცირებულია ჰიპოთირეოზის 22%-იან რისკთან. რისკი მაღალია აუტოიმუნური თირეოიდიტის შემთხვევაში და, ასევე, ოპერაციამდე TSH-ის მაღალი/მაღალ-ნორმული მაჩვენებლის შემთხვევაში (234).

ინტრაოპერაციული ექსპრეს ციტოლოგია დამხმარეა რიგ შემთხვევაში. იგი ყველაზე ხელსაყრელია კლასიკური PTC-ის დროს და ნაკლებ ინფორმაციულია ფოლიკულური კარცინომის ან PTC-ის ფოლიკულური ვარიანტის არსებობისას .

[A22] მრავალკვანძოვანი ჩიყვის დროს (მაგ., 2 ან მეტი კლინიკურად შესაბამისი კვანძი) როგორ უნდა შეფასდეს კვანძები ავთვისებიანობაზე?

■ რეკომენდაცია 21

(A) მრავალკვანძოვანი ჩიყვის შემთხვევაში ფარისებრი ჯირკვლის ≥1 სმ-ის ზომის კვანძები უნდა შეფასდეს ინდივიდუალურად, ისევე როგორც შეფასდებოდა ერთკვანძიანი ჩიყვის შემთხვევაში, რამდენადაც თითოეული ასეთი ზომის კვანძს აქვს ავთვისებიანობის დამოუკიდებელი რისკი და, საჭიროებისამებრ, შესაძლებელია რამდენიმე (1-ზე მეტი) კვანძის ერთდროული გამოკვლევა FNA ბიოფსიით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) როდესაც სახეზეა მრავალკვანძოვანი ჩიყვი, FNA ბიოფსიისთვის კვანძების შერჩევა უნდა მოხდეს სონოგრაფიული მახასიათებლებისა და ზომის გათვალისწინებით (იხ. ცხრილი 1, სურათი 2)

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(C) მრავალკვანძოვანი ჩიყვის დროს თუ არც ერთ კვანძს არ აქვს მაღალი ან საშუალო საეჭვოობის სონოგრაფიული ნიშნები და სახეზეა დაბალი და ძალიან დაბალი საეჭვოობის მრავალი კვანძი, რომელიც არ იჭრება ჯანმრთელ პარენქიმაში, მათი ავთვისებიანობის დაბალი ალბათობის გამო მიზანშეწონილია ასპირაცია ჩატარდეს უდიდესი კვანძიდან (≥2 სმ), ან

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

გაგრძელდეს ულტრაბგერითი დაკვირვება FNA ბიოფსიის გარეშე.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 22

მრავალკვანძოვანი ჩიყვის მქონე პაციენტებში დაბალი ან დაბალ-ნორმული TSH შესაძლოა, მეტყველებდეს იმაზე, რომ ზოგიერთი კვანძი ავტონომიურია. ასეთ შემთხვევაში უნდა ჩატარდეს რადიოიზოტოპური (უმჯობესია I[123]-ით) სკანირება. უნდა შედარდეს სკანირების და ულტრაბგერითი მონაცემები ერთმანეთს, რათა დაზუსტდეს თითოეული კვანძის ფუნქციური აქტივობა. მხოლოდ ამის შემდეგ უნდა გადაწყდეს FNA ბიოფსიის ჩატარების საკითხი იზოფუნქციურ (გრილი კვანძი — რედ. შენიშვნა) ან არაფუნქციურ (ცივი კვანძი — რედ. შენიშვნა) კვანძებში, რომლებსაც სონოგრაფიულად საეჭვო ნიშნები აქვთ.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარიხის მტკიცებულება)

გარკვეული კვლევების მიხედვით ფარისებრ ჯირკვალში მხოლოდ ერთი კვანძის არებობისას (ერთკვანძიანი ჩიყვი — რედ. შენიშვნა) ავთვისებიანობის რისკი მსუბუქად მაღალია მრავალკვანძოვან ჩიყვთან შედარებით. თუმცა, ეს ეხება მხოლოდ იოდ დეფიციტურ რეგიონებს (77).

[A23] რა წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების ხანგრძლივი მეთვალყურეობის საუკეთესო მეთოდს?

[A24] რეკომენდაციები FNA ბიოფსიით კეთილთვისებიანი კვანძების საწყისი მეთვალყურეობისთვის

■ რეკომენდაცია 23

ვითვალისწინებთ რა იმ გარემოებას, რომ FNA ბიოფსიით მიღებული ციტოლოგიის პასუხი შეიძლება, იყოს ცრუ-უარყოფითი და, შესაბამისად, ავთვისებიანობაც დაუდგენელი დარჩეს, მნიშვნელოვანია, მეტად დავეყრდნოთ კვანძის სონოგრაფიულ მახასიათებლებს, ვიდრე ზრდის დინამიკას და კეთილთვისებიანი ციტოლოგიის მქონე კვანძების შეფასება მოხდეს რისკის სტრატიფიკაციისა და ულტრაბგერითი მახასიათებლების გათვალისწინებით.

(A) კეთილთვისებიანი კვანძები, რომლებსაც აღენიშნებათ მაღალი საეჭვოობის ულტრაბგერითი ნიშნები საჭიროებენ ულტრაბგერის განმეორებით ჩატარებას და ულტრაბგერის კონტროლით FNA ბიოფსიის წარმოებას 12 თვეში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) კეთილთვისებიანი კვანძები, რომლებსაც აღენიშნებათ დაბალი ან საშუალო საეჭვოობის ულტრაბგერითი ნიშნები საჭიროებენ ულტრაბგერითი კვლევის კონტროლს 12-24 თვეში. თუკი სონოგრაფიულად დადასტურდა კვანძის ზრდა (>20%-ით ზრდა სულ მცირე 2 განზომილებაში მინიმუმ 2 მმ-ით ან კვანძის მოცულობის >50% ზრდა) ან სახეზეა ახალი საეჭვო სონოგრაფიული ნიშანი, შესაძლებელია, განმეორებით ჩატარდეს FNA ბიოფსია ან მოხდეს კვანძის უფრო აქტიური მეთვალყურეობა ულტრაბგერით, ხოლო შემდგომი ზრდის შემთხვევაში FNA ბიოფსიის განმეორებით ჩატარება.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(C) ძალიან დაბალი საეჭვოობის ულტრაბგერითი მახასიათებლების მქონე ციტოლოგიურად კეთილთვისებიანი კვანძების (მათ შორის ღრუბლისებრი კვანძები) შემთხვევაში ულტრაბგერითი კონტროლი მხოლოდ იმ მიზნით, რომ მოხდეს კვანძის ზრდის დროული აღმოჩენა, რათა დროულად გამოვლინდეს დაუდგენელი ავთვისებიანობა და ჩატარდეს განმეორებითი FNA ბიოფსია, ნაკლებ რეალისტურია. ულტრაბგერითი კვლევის გამეორება რეკომენდებულია არა ნაკლებ 24 თვის შემდეგ.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

[A25] რეკომენდაციები ორჯერ გაკეთებული FNA ბიოფსიით ორივეჯერ კეთილთვისებიანი ციტოლოგიის მქონე კვანძებისთვის

(D) თუკი ორჯერ ზედიზედ FNA ბიოფსიის პასუხი არის კეთილთვისებიანი, ანუ განმეორებით ბიოფსიითაც კეთილთვისებიანი პასუხი იქნა ნანახი, ამ კვანძის ულტრაბგერითი კონტროლი ავთვისებიანობაზე შემდგომი შეფასების მიზნით საჭირო აღარ არის.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

თუკი 2-ჯერ ზედიზედ კეთილთვიებიანი ციტოლოგიური პასუხი იქნა მიღებული ერთი და იმავე კვანძიდან, ამ კვანძის ავთვისებიანობის რისკი პრაქტიკულად 0-ს უტოლდება (129-133,236).

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძის მოცულობაში 50-%-ზე მეტად ზრდა ითვლება დინამიკაში მნიშვნელოვან მინიმალურ ზრდად (237).

დიდი პროსპექტული კვლევის მიხედვით, ციტოლოგიურად კეთილთვისებიანი კვანძების შემთხვევაში ცრუ უარყოფითი პასუხი გვხვდება 1.1% შემთხვევაში.

ცრუ უარყოფითი პასუხები უხშირესად გვხვდება საეჭვო სონოგრაფიული მახასიათებლების მქონე კვანძებში (236,242).

ექოსკოპიის კონტროლისას როდესაც კვანძი ზომაში არ იზრდება, ნაკლებად სავარაუდოა, რომ შემდგომი ულტრაბგერითი კონტროლი მოგვცემს დამატებით ინფორმაციას და სარგებელს.

ციტოლოგიურად კეთილთვისებიანი კვანძების ულტრაბგერითი კონტროლის სიხშირე უნდა ეფუძნებოდეს კვანძის ულტრაბგერით მახასიათებლებს და არა ზომაში ზრდას ან კვანძის მხოლოდ ზომას. ასევე, განმეორებითი FNA-ის ჩვენება უნდა ეფუძნებოდეს საეჭვო სონოგრაფიულ პარამეტრებს.

ციტოლოგიურად ვერიფიცირებული კეთილთვისებიანი კვანძების შემთხვევაში, როდესაც სახეზე იყო ცრუ-უარყოფითი პასუხები და კვანძები განმეორებითი ციტოლოგიით აღმოჩნდა ავთვისებიანი, არც ერთი სიკვდილის

შემთხვევა არ იყო დაკავშირებული ფარისებრი ჯირკვლის დროულად ვერ გამოვლენილ კარცინომასთან (140).

[A26] ისეთი კვანძების დინამიკაში მეთვალყურეობა, რომლებიც არ აკმაყოფილებენ FNA ბიოფსიის ჩატარების კრიტერიუმებს

■ რეკომენდაცია 24

ულტრაბგერით შესაძლოა, მოხდეს ისეთი კვანძების აღმოჩენა, რომლებსაც ზემოთ აღნიშნული კრიტერიუმების მიხედვით არ ესაჭიროება FNA ბიოფსია (რეკომენდაცია 8). ასეთი კვანძების ულტრასონოგრაფიული კონტროლის სტრატეგია უნდა ეფუძნებოდეს სონოგრაფიულ მახასიათებლებს.

(A) ავთვისებიანობაზე მაღალი საეჭვოობის ულტრაბგერითი მახასიათებლების მქონე კვანძების კონტროლი უნდა მოხდეს 6-12 თვეში.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(B) კვანძები, რომლებსაც აქვთ ავთვისებიანობაზე დაბალი ან საშუალო საეჭვოობის ულტრაბგერითი მახასიათებლები, განმეორებითი ულტრაბგერა განიხილება 12-24 თვეში.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(C) 1 სმ-ზე დიდი ზომის ავთვისებიანობაზე ძალიან დაბალი საეჭვოობის მქონე კვანძებისა (მათ შორის ღრუბლისებრი კვანძები) და სრულად ცისტური კვანძებისთვის დინამიკაში ულტრაბგერითი კონტროლის ინტერვალი დადგენილი არ არის. თუკი ულტრაბგერითი კონტროლი დაიგეგმება, ეს უნდა მოხდეს არანაკლებ 24 თვის შემდეგ.

(რეკომენდაცია არ არის არასაკმარისი მტკიცებულების გამო)

(D) კვანძები, რომელთა ზომა არის 1 სმ-მდე, ძალიან დაბალი საეჭვოობის მქონე ულტრაბგერითი მახასიათებლებით (მათ შორის ღრუბლისებრი კვანძები) და სრულად ცისტური კვანძები, არ საჭიროებენ რუტინულ სონოგრაფიულ კონტროლს დინამიკაში.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

კვანძები, რომელთა ბიოფსიაც არ არის საჭირო ულტრაბგერითი მახასიათებლების გათვალისწინებით, საჭიროებს დინამიკაში დაკვირვებას ულტრაბგერითი კვლევით.

დინამიკაში ულტრაბგერითი დაკვირვების ინტერვალი უნდა ეფუძნებოდეს სონოგრაფიულ მახასიათებლებს და არა კვანძის საწყის ზომას.

[A27] რა როლი აქვს კონსერვატიულ ან ქირურგიულ მკურნალობას ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი კვანძების მკურნალობაში?

■ რეკომენდაცია 25

TSH-ის რუტინული სუპრესია არ არის რეკომენდებული ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი კვანძების სამკურნალოდ იოდით საკმარისად მომარაგებულ პოპულაციაში. მიუხედავად იმისა, რომ მცირე პასუხი ამ მკურნალობას შეიძლება, მოჰყვეს (შესაძლოა, კვანძის ზომა მსუბუქად შემცირდეს — რედ. შენიშვნა), პოტენციური ზიანი მნიშვნელოვნად გადაწონის სარგებელს პაციენტთა უმეტესობაში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, მაღალი ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 26

ინდივიდები კეთილთვისებიანი, სოლიდური ან უმეტესწილად სოლიდური კვანძოვანი წარმონაქმნებით უნდა იღებდნენ იოდს ადეკვატური რაოდენობით. თუკი ნანახია, ან არის ეჭვი, რომ პაციენტი საკვებით იოდის საკმარის რაოდენობას ვერ იღებს, რეკომენდებულია 150 მკგ იოდის დანამატების ყოველდღიური გამოყენება.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 27

(A) განმეორებით ბიოფსიაზე, კეთილთვისებიანი კვანძის შემთხვევაში, ქირურგიული ჩარევა შესაძლოა, საფიქრებელი იყოს, როდესაც კვანძის ზომა აღემატება 4 სმ-ს, იწვევს კომპრესიულ ან სტრუქტურულ სიმპტომებს, ან არსებობს კლინიკური ეჭვი ავთვისებიანობაზე.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(B) მზარდი კვანძები, რომლებიც კეთილთვისებიანია FNA ბიოფსიით, საჭიროებს დინამიკაში რეგულარულ მეთვალყურეობას. ასიმპტომური კვანძების უმეტესობა ზომაში მინიმალურად იზრდება დინამიკაში კონტროლისას და მათი მეთვალყურეობა უნდა მოხდეს ყოველგვარი ჩარევის გარეშე.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება).

■ რეკომენდაცია 28

ფარისებრი ჯირკვლის ციტოლოგიურად კეთილთვისებიანი რეკურენტული ცისტური კვანძების ოპერაციული ამოკვეთა, ან მკურნალობა ეთანოლის კანქვეშა ინექციით უნდა განიხილებოდეს კომპრესიულ სიმპტომებზე ან კოსმეტიკურ ჩივილებზე დაყრდნობით. ასიმპტომური ცისტური კვანძების მეთვალყურეობა უნდა მოხდეს კონსერვატიულად, ოპერაციული მკურნალობის გარეშე.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 29

არ არსებობს მონაცემები რეკომენდაციების გასაცემად ციტოლოგიურად კეთილთვისებიანი მზარდი კვანძების შემთხვევაში თირეოიდული ჰორმონებით (იგულისხმება თირეოიდ-სუპრესიული თერაპია — რედ. შენიშვნა) თერაპიის შესახებ.

(არ არსებობს რეკომენდაცია არასაკმარისი მტკიცებულების გამო)

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

ფართომასშტაბიან კვლევებში TSH-ის სუპრესიის ხარისხი, რომელიც იწვევდა კვანძის მოცულობის მსუბუქ, თუმცა, კლინიკურად უმნიშვნელო შემცირებას იყო TSH <0.2 მსე/მლ, ხოლო ბევრ მათგანში კი — TSH <0.1 მსე/მლ. სუპრესიული თერაპიით გამოწვეული ასეთი ხარისხის ჰიპერთირეოზი ასოცირებულია გულის რითმის დარღვევისა და ოსტეოპოროზის განვითარების გაზრდილ რისკთან, ისევე როგორც თირეოტოქსიკოზისთვის დამახასიათებელი არასასურველი სიმპტომების გაჩენასთან. ეს მონაცემები მეტყველებს იმაზე, რომ იატროგენული თირეოტოქსიკოზი ასოცირებულია სერიოზულ გვერდით ეფექტებთან. მის საპირწონედ კი არის კვანძის მოცულობის მცირედ გამოხატული, თუმცა, კლინიკურად უმნიშვნელო შემცირება. ამდენად, ლევოთიროქსინით სუპრესიული თერაპია არ არის რეკომენდებული კვანძების ზომის შემცირების მიზნით, რამდენადაც გვერდითი ეფექტების რისკი მნიშვნელოვნად გადაწონის სარგებელს.

ერთი დიდი პროსპექტული რანდომიზებული კვლევის მიხედვით დღიურად იოდის საკმარისი რაოდენობით მიღებამ (150 მკგ დღეში), ასევე, მსუბუქად შეამცირა კვანძის ზომა პლაცებოსთან შედარებით (248). იოდის ადეკვატური რაოდენობით მოხმარება რეკომენდებულია ყველა ზრდასრულში და არის სრულიად უსაფრთხო, თუკი არ მოხდება მისი ჭარბი რაოდენობით მიღება.

[A28] როგორ უნდა მოხდეს ორსულ პაციენტებში კვანძოვანი ჩიყვის მართვა?

[A29] ორსულობისას აღმოჩენილი კვანძოვანი წარმონაქმნების FNA ბიოფსია

■ რეკომენდაცია 30

(A) კლინიკურად შესაბამისი კვანძების (იხ. სექცია [A10]) FNA ბიოფსია უნდა ჩატარდეს ეუთირეოიდულ და ჰიპოთირეოიდულ ორსულ პაციენტებში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) იმ ორსულ ქალებში, რომელთაც ორსულობის მე-16 კვირის შემდეგაც აღენიშნებათ თირეოტოქსიკოზი, FNA ბიოფსია შესაძლოა, გადაიდოს ორსულობისა და ლაქტაციის დასრულების შემდეგ. ამ დროისთვის უკვე შესაძლებელი იქნება რადიონუკლიდური სკანირების ჩატარება კვანძის ფუნქციური აქტივობის შეფასების მიზნით, თუკი TSH-ის დონე კვლავაც სუპრესირებული რჩება.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქმნები, რომელთა აღმოჩენაც პირველად ორსულობისას მოხდა უცნობია ატარებენ თუ არა ავთვისებიანობის უფრო მაღალ რისკს იმ კვანძებთან შედარებით, რომელთა აღმოჩენაც არაორსულ პაციენტებში ხდება, რამდენადაც ამ მიმართულებით არ არის ჩატარებული პუპულაციური კვლევები. ორსულობა, როგორც ჩანს, არ უნდა ცვლიდეს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს უჯრედულ მიკროსკოპულ შესახედაობას, ამდენად ორსული პაციენტის კვანძოვანი წარმონაქმნის ციტოლოგიური შეფასება ხდება სტანდარტულ კრიტერიუმებზე დაყრდნობით (256); ორსული პაციენტების კვანძოვან წარმონაქმნებზე სერიულმა დაკვირვებამ აჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის კვანძები ზომაში მსუბუქად იზრდება ორსულობის დროს, თუმცა, ეს არ გულისხმობს მათ ავთვისებიან ტრანსფორმაციას (257); ამდენად, კვანძოვანი წარმონაქმნების შეფასების ალგორითმი ორსულ ქალებში იგივეა, რაც არაორსულ ქალებში. გამონაკლისს წარმოადგენს რადიონუკლიდური სკანირება, რომლის ჩატარებაც უკუნაჩვენებია ორსულობის პერიოდში. დამატებით, ოპერაციის გადავადება მშობიარობის შემდეგ იმ კვანძებისთვის, რომელთა FNA ბიოფსიით დადასტურდა ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბო, გავლენას არ ახდენს საბოლოო გამოსავალზე (258); ორსულობისას ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობა ასოცირებულია გართულებების გაზრდილ რისკთან, საწოლდღეების გაზრილ რაოდენობასთან, უფრო დიდ ხარჯებთან.

[A30] ორსულობისას დიაგნოსტირებული ავთვისებიანი კვანძებისა და გაურკვეველი ციტოლოგიის მქონე კვანძების მკურნალობის პრინციპები

■ რეკომენდაცია 31

ორსულობის ადრეულ ვადაზე გამოვლენილი და ციტოლოგიურად დადასტურებული პაპილარული კარცინომის მონიტორირება უნდა მოხდეს ულტრასონოგრაფიული კვლევით. თუკი პაპილარული კარცინომა ორსულობის 24-26 კვირამდე ავლენს მნიშვნელოვან ზრდას (მნიშნელოვანი ზრდის განსაზღვრება იხილეთ სექციაში [A24]) ან, თუ ულტრაბგერით გამოვლინდება კისრის ლიმფური კვანძების შესაძლო მეტასტაზური დაზიანება, ოპერაციული მკურნალობის საკითხი განხილულ უნდა იქნას ორსულობის დროს. თუმცა, თუ დაავადება სტაბილურია შუა ორსულობამდე ან თუ მისი დიაგნოსტირება მოხდა ორსულობის მეორე ნახევარში, ოპერაციული მკურნალობა უნდა გადაიდოს მშობიარობის შემდეგ.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

ციტოლოგიით დადასტურებული პაპილარული კარცინომის შემთხვევაში, როგორც წესი, რეკომენდებულია ოპერაციული მკურნალობა. თუმცა, ოპერაციის ჩატარების დრო და ვადა უნდა განისაზღვროს ინდივიდუალურად ან ორსულობის მე-2 ტრიმესტრში, ან მშობიარობის შემდგომ პერიოდში. თუ ოპერაციული მკურნალობა გადაიდო მშობიარობის შემდეგ, ორსულობის პერიოდში TSH-ის დათრგუნვის მიზნით თირეოიდული ჰორმონებით თერაპიის დაწყების ტაქტიკა ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს პროგნოზის გაუმჯობესების მიზნით, არ არის ცნობილი, რამდენად სწორია. ვინაიდან TSH-ის მაღალი დონე შესაძლოა, კორელირებდეს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს უფრო შორსწასულ ფორმასთან ოპერაციის მომენტისთვის, (260), შესაძლოა, მიზანშეწონილი იყოს ორსულობაში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებით თერაპიის დაწყება, როცა პაციენტის TSH >2 მსე/ლ-ზე, რათა მოხდეს მისი დაქვეითება და შენარჩუნება 0,3 მსე/ლ-დან 2 მსე/ლ-მდე დიაპაზონში მთელი ორსულობის მანძილზე. ზოგიერთი ექსპერტი რეკომენდაციას უწევს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებით სუპრესიულ თერაპიას დიაგნოსტირებული PTC-ის შემთხვევაში, თუკი ოპერაციული მკურნალობის ჩატარება გადაწყდა მშობიარობის შემდეგ პერიოდში (259).

გარკვეული კვლევების მიხედვით, ორსულობისას ჩატარებული ოპერაციების შემდგომ უფრო ხშირი იყო რეციდივის შემთხვევები, რაც შესაძლოა, უკავშირდებოდეს ორსულობისას ნარჩენი ქსოვილის დატოვების გაზრდილ სიხშირეს არაორსულ პაციენტებთან შედარებით.

თუ ოპერაციული მკურნალობა რეკომენდებულია ორსულობის დროს, უხშირესად ამის მიზეზი მაღალი რისკის შემცველი სონოგრაფიული ან კლინიკური ნიშნებია, იგულისხმება კვანძის ზომაში სწრაფი ზრდა ან ექიმის კლინიკური მსჯელობა. იმისთვის, რომ აბორტის განვითარების რისკი მინიმალური იყოს, ოპერაცია უნდა დაიგეგმოს ორსულობის მეორე ტრიმესტრში ორსულობის 24-ე კვირამდე (264). თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ პაპილარული კარცინომა, რომლის აღმოჩენაც მოხდა ორსულობისას, არ იქცევა უფრო აგრესიულად, ვიდრე იმავე ასაკობრივ არაორსულ ჯგუფში აღმოჩენილი PTC (258,265). PTC-ის მქონე ორსული ქალების რეტროსპექტული კვლევით შედარდა პაციენტების ორი ჯგუფი: ქალები, ვისაც ორსულობაში ჩაუტარდა ოპერაცია და პაციენტები, რომლებთანაც ოპერაცია ჩატარდა მშობიარობის შემდგომ პერიოდში. აღმოჩნდა, რომ პაპილარული კარცინომის რეციდივის ან პაციენტების გადარჩენადობის მონაცემებს შორის სხვაობა არ იყო (258). სხვა რეტროსპექტული მონაცემების მიხედვით ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს აღმოჩენიდან ოპერაციული მკურნალობის გადავადება (დაყოვნება) 1 წელზე ნაკლები ვადით უარყოფითად არ მოქმედებს პაციენტის გამოსავალზე (266). კიდევ ერთი კვლევის მიხედვით, ორსულობისას ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობისას უფრო ხშირი იყო ოპერაციის გართულებები არაორსულ პაციენტებთან შედარებით (267).

თუ FNA ციტოლოგია გაურკვეველი მნიშვნელობისაა (Bethesda III), შესაძლოა, განიხილებოდეს კვანძზე ულტრაბგერით დაკვირვების საკითხი, ხოლო განმეორებითი ბიოფსია შესაძლოა, გადაიდოს მშობიარობის შემდეგ.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.

სექცია B

[B1] ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბო — საწყისი მართვის გაიდლაინი

ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბო წარმოადგენს ფოლიკულური ეპითელიუმიდან აღმოცენებულ სიმსივნეს და ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ყველაზე გავრცელებულ ფორმას. დიფერენცირებულ კიბოებს შორის, გავრცელების თვალსაზრისით გადანაწილება შემდეგნაირია:

- ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული კარცინომა — 85%
- ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური კარცინომა — 12% (მოიცავს ტრადიციულ და ონკოციტურ (ჰიურტლის უჯრედულ) კარცინომას))
- ფარისებრი ჯირკვლის დაბალდიფერენცირებული კიბო <3% (268)

ზოგადად, ერთი და იმავე სტადიის მქონე პაპილარულ და ფოლიკულურ კარცინომებს მსგავსი პროგნოზი აქვთ (266,269).

[B2] დიფერენცირებული კიბოს საწყისი მკურნალობის მიზნები

ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული კარცინომის საწყისი თერაპიის ფუნდამენტური მიზანია: დაავადება სპეციფიკური და ზოგადი გადარჩენადობის გაუმჯობესება, ქრონიკული/მორეციდივე დაავადების და მასთან ასოცირებული ავადობის რისკის შემცირება, დაავადების სტადიისა და რისკის სტრატიფიკაციის ზუსტი განსაზღვრის შესაძლებლობა და, ამავდროულად, მკურნალობასთან დაკავშირებული ავადობისა და არასაჭირო მკურნალობის მინიმუმამდე შემცირება.

საწყისი მკურნალობის კონკრეტული მიზნებია:

1. ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი კიბოს კაფსულის გარეთ გავრცელების შემთხვევაში ამ გავრცელებული ნაწილისა და კლინიკურად მნიშვნელოვანი მეტასტაზირებული ლიმფური კვანძების ამოკვეთა. ქირურგიული რეზექციის სრულყოფილად ჩატარება არის საბოლოო შედეგის მნიშვნელოვანი განმსაზღვრელი ფაქტორი, რამდენადაც რეზიდუალური მეტასტაზური ლიმფური კვანძები წარმოადგენს დაავადების პერსისტირების/რეციდივის ყველაზე ხშირ მიზეზს (270-272).
2. დაავადების რეციდივისა და მეტასტაზური გავრცელების რისკის მინიმუმამდე შემცირება. ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მკურნალობაში ადეკვატურ ქირურგიულ მკურნალობას აქვს ყველაზე მნიშვნელოვანი თერაპიული როლი, რომელიც გავლენას ახდენს პროგნოზზე. ხოლო თითოეული ამ მკურნალობის მეთოდებიდან: RAI-ით თერაპია, TSH-ის სუპრესია და სხვა მიდგომები თამაშობს ადიუვანტურ როლს გარკვეული პაციენტების შემთხვევაში (273-275).
3. პოსტოპერაციულად საჭიროების შემთხვევაში დანიშნული RAI-ით თერაპიის ჩატარების გაიოლება. მნიშვნელოვანია ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ქსოვილის სრულად ამოკვეთა ქირურგიული ჩარევისას იმ პაციენტებში, რომლებსაც უნდა ჩაუტარდეთ ნარჩენი ქსოვილის RAI-ით აბლაცია ან RAI-ით ადიუვანტური თერაპია (განისაზღვრება, როგორც რეზიდუალური ან მეტასტაზური დაავადების არსებობის თეორიული რისკის გამო მკურნალობა) ან დადასტურებული დაავადების RAI-ით მკურნალობა (276).
4. დაავადების სტადიისა და რეციდივის რისკის სტრატიფიკაციის სიზუსტით გამოთვლის შესაძლებლობა. რამდენადაც დაავადების სტადია და რისკის სტრატიფიკაცია გამოყენებული უნდა იყოს საწყისი პროგნოზის, დაავადების მართვისა და დინამიკაში კონტროლის სტრატეგიების განსასაზღვრად, პოსტოპერაციულად რეციდივის რისკის ზუსტად შეფასება აუცილებელია დიფერენცირებული კიბოს სწორი მართვისთვის (277,278).
5. დაავადების რეციდივის გამორიცხვის მიზნით ხანგრძლივი აქტიური მეთვალყურეობის უზრუნველყოფა.
6. დაავადებასთან დაკავშირებული ავადობის მინიმუმამდე შემცირება. ქირურგიული ჩარევის მასშტაბი და ქირურგის გამოცდილება თანაბარმნიშვნელოვან როლს ასრულებს ქირურგიული გართულებების განსაზღვრაში (232,233,279,280).

[B3] რა როლი აქვს პრეოპერაციულად სტადიის დადგენაში დიაგნოსტიკურ გამომსახველობით კვლევებსა და ლაბორატორიულ ტესტებს?

[B4] კისრის გამომსახველობითი კვლევები — ულტრაბგერა

■ **რეკომენდაცია 32**

(A) პრეოპერაციულად კისრის ულტრაბგერა ცერვიკალური (ცენტრალური და განსაკუთრებით კისრის ლატერალური ნაწილის) ლიმფური კვანძების შეფასების მიზნით, რეკომენდებულია ყველა პაციენტში, რომელიც საჭიროებს თირეოიდექტომიას ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი ციტოლოგიის ან მოლეკულური მარკერების გამო.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

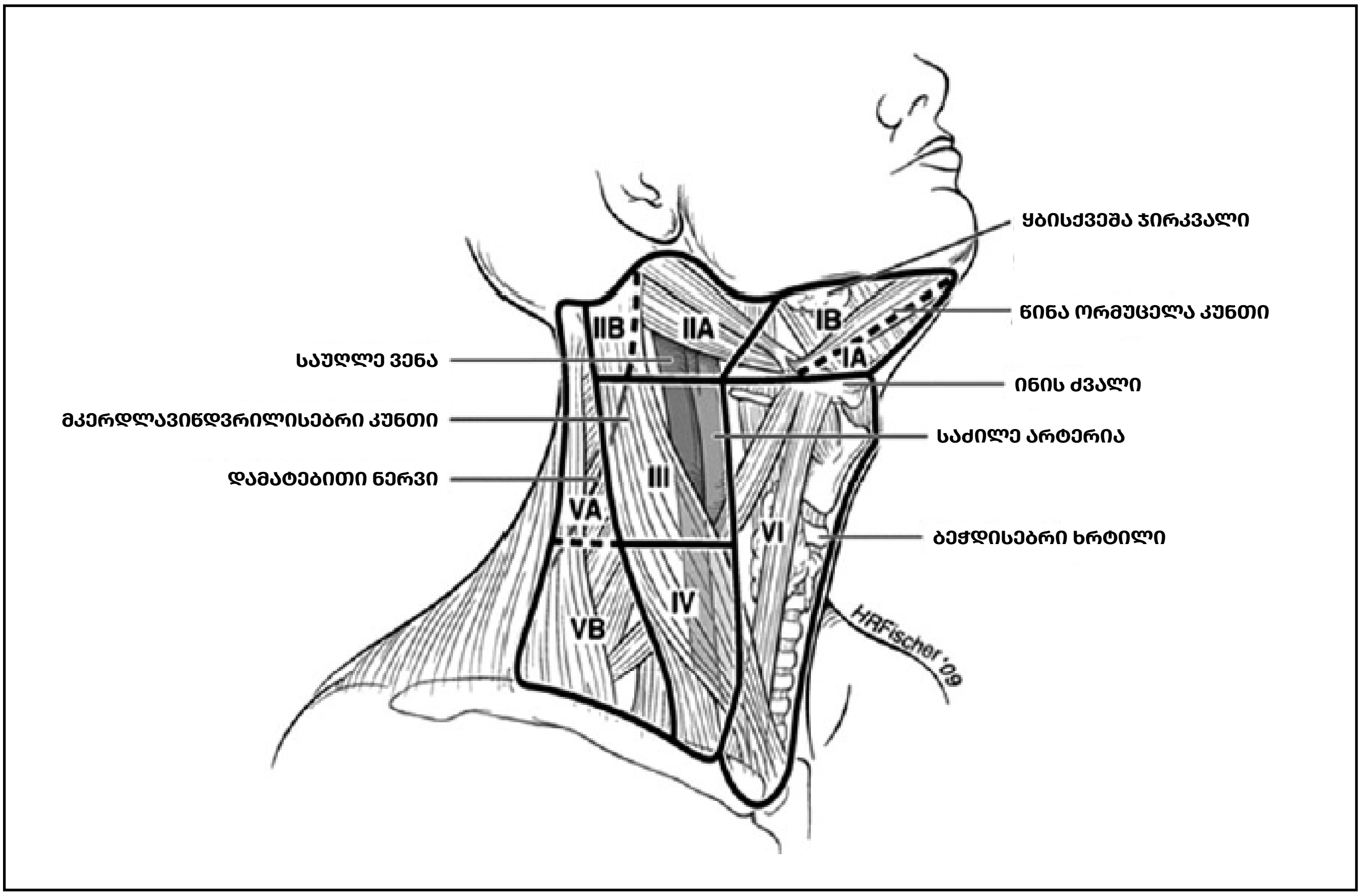
(B) სონოგრაფიულად საეჭვო სულ მცირე 8-10 მმ ზომის ლიმფური კვანძების FNA ბიოფსია უნდა ჩატარდეს იმ შემთხვევაში, თუკი მათი ავთვისებიანობის დადასტურება შეცვლის მკურნალობის ტაქტიკას.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(C) კისრის ლიმფური კვანძის ბიოფსიის შემდეგ FNA ასპირატში დამატებით Tg-ის განსაზღვრა მიზანშეწონილია გარკვეულ პაციენტებში, მაგრამ შედეგების ინტერპრეტაცია შესაძლოა, რთული იყოს ინტაქტური ფარისებრი ჯირკვლის არსებობის შემთხვევაში.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კარცინომა (განსაკუთრებით პაპილარული კარცინომა) იძლევა მეტასტაზებს ლიმფურ კვანძებში პაციენტთა 20-50%-ში, რაც ნანახია უმეტეს კვლევაში, სადაც გამოყენებული იყო პათოლოგანატომიური კვლევის სტანდარტული



სურათი 3. ლიმფური კვანძების კომპარტმენტები იყოფა დონეებად და ქვედონეებად. VI დონე მოიცავს ფარისებრ ჯირკვალს და ირგვლივ მდებარე ლიმფურ კვანძებს, შემოსაზღვრულს ზემოდან ინის ძვლით, ქვემოდან უსახელო (ბრაქიოცეფალური) არტერიით და ლატერალურად, თითოეული მხრიდან, საძილე არტერიის გარსით. II, III, IV დონის ლიმფური კვანძები თითოეულ მხარეს მიყვებიან საუღლე ვენას, შემოსაზღვრულია ანტერიომედიალურად VI დონით და ლატერალურად მკერდლავიწდვრილისებრი კუნთის უკანა კიდით. III დონის ლიმფური კვანძები ზემოდან შემოსაზღვრულია ინის ძვლით და ქვემოდან ბეჭდისებური ხრტილით. II დონის ლიმფური კვანძები მდებარეობენ III დონის ზემოთ და IV დონის ლიმფიური კვანძები მდებარეობენ III დონის ქვემოთ. I დონის ლიმფური კვანძების კომპარტმენტი მოიცავს ნიკაპქვეშა და ქვედაყბისქვეშა ლიმფურ კვანძებს, ინის ძვლის ზემოთ და წინიდან ყბისქვეშა ჯირკვლის უკანა კიდეს. საბოლოოდ V დონის ლიმფური კვანძები მდებარეობს უკანა სამკუთხედში, მკერდლავიწდვრილისებრი კუნთის ლატერალური კიდის ლატერალურად. I, II, V დონე, შესაძლოა, თავის მხრივ, დაიყოს ქვეჯგუფებად, როგორც ეს სურათზეა ნაჩვენები. VI დონის ქვედა უკანა საზღვარი ვრცელდება მკერდის ძვლის ნაჭდევამდე. ძალიან ბევრი ავტორი კისრის ცენტრალურ დისექციაში გულისხმობს პრეტრაქეულ, პარატრაქეულ, ზედა მედიასტინურ ლიმფურ კვანძებს, რომლებიც მდებარეობს ბრაქციოცეფალური არტერიის ზემოთ (ზოგჯერ მოიხსენიება, როგორც VII დონე) (341)

მეთოდები (84,145,281-283). მეტასტაზები შესაძლოა, გავრცელდეს როდესაც პირველადი სიმსივნე მცირე ზომის და ინტრათირეოიდულია (284). მიკრომეტასტაზების (<2 მმ) სიხშირე შესაძლოა, 90%-საც კი აღწევდეს, დეტექციის მეთოდების მგრძნობელობაზე დამოკიდებულებით (285,286). თუმცა, მიკრომეტასტაზების კლინიკური ღირებულება ნაკლებ მნიშვნელოვანია მაკრომეტასტაზებთან შედარებით. პრეოპერაციულად ულტრაბგერით ხდება ცერვიკალური საეჭვო ლიმფადენოპათიის აღმოჩენა 20-31% შემთხვევაში, რაც პოტენციურად გავლენას ახდენს ქირურგიული მიდგომის ტაქტიკაზე პაციენტთა 20%-ში (287,388). აღსანიშნავია, რომ პრეოპერაციული ულტრაბგერა აღმოაჩენს ქირურგიულად ნანახი ლიმფური კვანძების მხოლოდ ნახევარს, რამდენადაც ფარისებრი ჯირკვალი ზემოდან ეფარება ლიმფური კვანძების ნაწილს (292).

სონოგრაფიული მახასიათებლები, რომლებიც მიანიშნებს ლიმფური კვანძის შესაძლო მეტასტაზურ დაზიანებაზე ნაჩვენებია ცხრილში 2; მხოლოდ 1 ნიშანი არ არის საკმარისად მგრძნობიარე, რომ აღმოაჩინოს მეტასტაზურად შეცვლილი ლიმფური კვანძი.

ლიმფური კვანძის ლოკალიზაციაც შესაძლოა, გამოსადეგი იყოს გადაწყვეტილების მიღების პროცესში. ავთვისებიანი ლიმფური კვანძები მეტად მოსალოდნელია, იყოს III, IV და VI დონეებზე, ვიდრე II დონეზე (იხ. სურათი 3) (292,294), თუმცა, ეს შესაძლოა, არ იყოს სწორი ისეთი PTC-ის შემთხვევებში, რომელიც აღმოცენდება ფარისებრი ჯირკვლის ზედა პოლუსში. ასეთ PTC-ის აქვს მიდრეკილება, რომ მეტასტაზები გაავრცელოს III და II დონეზე (295). სურათი 3-ზე ილუსტრირებულია ცერვიკალური ლიმფური კვანძების დონეები I-დან VI-ს ჩათვლით.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

საეჭვო ლიმფურ კვანძში მეტასტაზური პროცესის დადასტურებისთვის ტარდება ლიმფური კვანძის FNA ბიოფსია ულტრაბგერის კონტროლით. ეს კვლევა ტარდება იმ შემთხვევაში, თუ კვანძში ავთვისებიანი პროცესის დადასტურება შეცვლის ოპერაციული მკურნალობის ტაქტიკას.

Tg-ის განსაზღვრა FNA-ის ასპირატში გამოსადეგია განსაკუთრებით იმ შემთხვევებში, როცა ლიმფური კვანძი ცისტური შენებისაა, ან ციტოლოგიური შეფასება არაადეკვატურია, ან ციტოლოგიური და სონოგრაფიული მონაცემები წინააღმდეგობრივია (მაგ., ნორმალური ციტოლოგია მიკროკალცინატების შემცველ დიდი ზომის ლიმფურ კვანძში) (300).

ბოლო პერიოდში ჩატარებული 2 სისტემური მიმოხილვა გვაჩვენებს, რომ FNA ასპირატში Tg შესაძლოა, იყოს ცრუ დადებითი, განსაკუთრებით ცენტრალური ნაწილის ლიმფურ კვანძებში, თუ ფარისებრი ჯირკვალი ჯერ კიდევ ადგილზეა (301. 302). Pak et al.-ის მიმოხილვის მიხედვით რეკომენდებულია FNA ასპირატში Tg-ის ზედა ზღვარი იყოს 32 ნგ/მლ, რასაც აქვს საუკეთესო სპეციფიკურობა და სენსიტიურობა ინტაქტური ფარისებრი ჯირკვლის მქონე პაციენტებში (302). აღსანიშნავია, რომ დღემდე არ არსებობს FNA ასპირატში Tg-ის განსაზღვრის პროცედურის ან რეაქტივების სტანდარტიზაცია, რაც ამ დიაგნოსტიკური საშუალების გამოყენებას მოუხერხებელსა და რთულს ხდის (305).

[B5] კისრის გამომსახველობითი კვლევები — CT/MRI/PET

■ რეკომენდაცია 33

(A) პრეოპრაციულად ისეთი ინსტრუმენტული კვლევების ჩატარება, როგორიცაა CT და MRI ინტრავენური კონტრასტირებით ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერასთან ერთად რეკომენდებულია იმ შემთხვევაში, როცა კლინიკური ეჭვი არსებობს დაავადების შორსწასულ ფორმაზე, მათ შორის, ინვაზიური პირველადი კიბოს ან კლინიკურად შესაბამისი მრავლობითი და დიდი ზომის ლიმფური კვანძების არსებობის შემთხვევაში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(B) რუტინულად პრეოპერაციულად ^{18}FDG-PET სკანირების ჩატარება რეკომენდებული არ არის.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

რამდენადაც ულტრაბგერითი კვლევა შედარებით სუბიექტურია და დამოკიდებულია მკვლევარზე, და მკვლევარს ყოველთვის არ შეუძლია ადეკვატურად შეაფასოს ღრმა ანატომიური და, ასევე, ის სტრუქტურები, რომლებსაც ეფარება ძვლის ან ჰაერის აკუსტიკური ჩრდილი, დამატებით გამომსახველობითი კვლევის ჩატარება მიზანშეწონილია გარკვეულ შემთხვევებში.

ულტრაბგერითი კვლევის ალტერნატიული ან დამატებითი გამომსახველობითი კვლევაა კომპიუტერული ტომოგრაფია კონტრასტით.

კომპიუტერული ტომოგრაფია კონტრასტით გამოყენებული უნდა იყოს პრეოპერაციულად ისეთ პაციენტებში, სადაც საეჭვოა დაავადების შორსწასული ფორმისა და მეტასტაზების (MTS) არსებობა. ასეთ შემთხვევებს მიეკუთვნება:

- ინვაზიური პირველადი სიმსივნე
- ექსტრათირეოიდული გავრცელება
- მეტასტაზირებული დიდი ზომის ლიმფური კვანძების არსებობა
- დიდი რაოდენობით საეჭვო/დაზიანებული ლიმფური კვანძების არსებობა

გარკვეულ კლინიკურ კვლევებში კისრის ლიმფური კვანძების MTS უკეთ ვიზუალიზდა, როდესაც გამოყენებული იყო ულტრაბგერა CT-თან ერთად კომბინაციაში (309).

CT-ს შეუძლია გამოავლინოს შუასაყრის, სუბკლავიკულური, რეტროფარიგეული, პარაფარინგეული უბნების მეორეული დაზიანება.

დაავადების დიაგნოსტირების მომენტისთვის ინვაზიური DTC გვხვდება შემთხვევათა 10-15%-ში. ასეთ პაციენტებში რეკომენდებულია, ჩატარდეს CT კონტრასტით, რათა ზუსტად ინახოს ლარინგეული, ტრაქეული, ეზოფაგური და ვასკულარული დაზიანება (309,313).

ზოგიერთ შემთხვევაში, როცა საეჭვოა რესპირატორული ან გასტროინტესტინური მეორეული დაზიანების არსებობა, კიბოს ტრაქეის ან საყლაპავის სანათურშიდა გავრცელება, შესაძლოა, ჩატარდეს ტრაქეისა და საყლაპავი მილის ენდოსკოპიური კვლევა.

ლოკალურად ინვაზიური პირველადი სიმსივნე შესაძლოა, ასოცირებული იყოს ისეთ ნიშნებთან და სიმპტომებთან, როგორიცაა:

- პროგრესირებადი დისფაგია
- რესპირატორული ფუნქციის გაუარესება
- ჰემოპტოზი
- სიმსივნის სწრაფი ზრდა
- ხმის მნიშვნელოვანი შეცვლა ან ხმის კარგვა (სახმო იოგების დამბლა)
- დიდი ზომის სიმსივნური წარმონაქმნის ფიქსაცია სასუნთქ და კისრის სტრუქტურებში (307)

ასეთ შემთხვევებში კისრისა და გულმკერდის კომპიუტერულ ტომოგრაფიას კონტრასტით აქვს დამატებითი ინფორმაციული ღირებულება.

MRI-ისა და PET-ს აქვს დაბალი მგრძნობელობა, დაახლოებით 30-40%; MRI-ზე შესაძლოა, გავლენა მოახდინოს რესპირატორულმა არტეფაქტებმა. PET-მა შეიძლება, გამოავლინოს ანთებითი ლიმფური კვანძები, ამდენად აქვს დაბალი სპეციფიკურობა (310,311).

მაშასადამე, კისრის კომპიუტერული ტომოგრაფია კონტრასტით გამოსადეგია ლარინგეული, ტრაქეული, ეზოფაგური დაზიანების ლოკალიზაციის დაზუსტებისთვის, ლოკალური აგრესიული ინვაზიისა და დიდი ზომის ლიმფური კვანძების ვიზუალიზაციისთვის, რამაც შესაძლოა, აჩვენოს მნიშვნელოვანი ექსტრანოდულური გავრცელება, რომელიც შესაძლოა, მოიცავდეს კუნთებსა და/ან სისხლძარღვებს. პირველადი სიმსივნის ან მისი მეტასტაზების ამ მახასიათებლების ცოდნა პრეოპერაციულად მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ქირურგიული მკურნალობის ტაქტიკაზე (314).

CT ტომოგრაფიის ჩატარებისას ინტრავენური საკონტრასტო ნივთიერება შეიცავს იოდს. ეჭვები, რომ საკონტრასტო ნივთიერებაში არსებული იოდი მნიშვნელოვნად გადაავადებს მთელი სხეულის სკანირებას (WBS) ან RAI-ით თერაპიას, რომელიც შესაძლოა, საჭირო გახდეს ოპერაციის შემდეგ, უსაფუძვლოა. იოდი ორგანიზმიდან გამოიდევნება 4-8 კვირაში და, შესაბამისად, RAI-ით თერაპიის გადავადება აღნიშნული დროით, კლინიკურად მნიშვნელოვანი არაა (315).

საეჭვო და რთულ შემთხვევებში პრეოპერაციულად კონტრასტით ჩატარებული CT კვლევით მიღებული სარგებელი მნიშვნელოვნად გადაწონის RAI-ით კვლევის/მკურნალობის რამდენიმე კვირით გადავადების რისკს. როდესაც არსებობს ეჭვი იოდის არასაკმარისად გამოდევნასთან დაკავშირებით, შესაძლოა, ჩატარდეს იოდ-კრეატინინის ფარდობის განსაზღვრა შარდში.

[B6] შრატის Tg და ანტი-Tg ანტისხეულების განსაზღვრა

■ რეკომენდაცია 34

არ არსებობს მტკიცებულება, რომ პრეოპერაციულად Tg-ის განსაზღვრა გავლენას ახდენს პაციენტის მართვასა ან გამოსავალზე.

[B7] ბიოფსიით დადასტურებულ შემთხვევებში ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედებიდან აღმოცენებული ავთვისებიანი კიბოს ოპერაციული მკურნალობის სტრატეგიები

■ რეკომენდაცია 35

პაციენტებში, სადაც სახეზეა 4 სმ-ზე დიდი ზომის ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, ან უხეში ექსტრათირეოიდული გავრცელება (კლინიკურად T4), ან საეჭვო ლიმფური კვანძები კლინიკურად აშკარა მეტასტაზური დაზიანებით (კლინიკურად N1) ან შორეული მეტასტაზები (კლინიკურად M1), საწყისი ქირურგიული ჩარევის მასშტაბი უნდა იყოს თითქმის ტოტალური ან ტოტალური თირეოიდექტომია და ოპერაცია უნდა ემსახურებოდეს პირველადი კერის (სიმსივნის) სრულად ამოკვეთას, თუ მსგავსი ტიპის ჩარევა პაციენტთან უკუნაჩვენები არაა.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(A) 1 სმ-ზე დიდი და 4 სმ-ზე მცირე ზომის ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს შემთხვევაში, როდესაც არ არის ექსტრათირეოიდული გავრცელება და არც კლინიკურად ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანების ნიშნები (კლინიკურად N0), ოპერაციული მკურნალობის მასშტაბი შესაძლოა, იყოს ბილატერალური ჩარევა (ტოტალური ან თითქმის ტოტალური თირეოიდექტომია) ან უნილატერალური ოპერაცია — ლობექტომია. ფარისებრი ჯირკვლის მხოლოდ ლობექტომია შესაძლოა, საკმარისი იყოს დაბალი რისკის მქონე პაპილარული და ფოლიკულური კარცინომების დროს. თუმცა, მკურნალმა გუნდმა შესაძლოა, აარჩიოს სრული თირეოიდექტომია, რათა საჭიროების შემთხვევაში ოპერაციის შემდგომ შესაძლებელი იყოს RAI-ით თერაპიის ჩატარება და, ასევე, დინამიკაში დაკვირვების გაადვილება. გადაწყვეტილება მიიღება ინდივიდუალური მახასიათებლებისა და/ან პაციენტის სურვილის გათვალისწინებით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) 1 სმ-ზე მცირე ზომის ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ექსტრათირეოიდული გავრცელების გარეშე და კლინიკურად ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანების არ არსებობისას, ქირურგული მკურნალობის არჩევის შემთხვევაში, ოპერაციის მასშტაბი უნდა იყოს ლობექტომია. კონტრალატერალური წილის ამოკვეთა უნდა მოხდეს მხოლოდ მკაფიო ჩვენების შემთხვევაში. მხოლოდ ლობექტომია საკმარისი მკურნალობაა ფარისებრი ჯირკვლის უნიფოკალური, ინტრათირეოიდული კარცინომებისთვის. გამონაკლისს წარმოადგენს შემდეგი შემთხვევები: ანამნეზში თავისა და კისრის დასხივება, ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის ოჯახური ისტორია ან კლინიკურად კისრის ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანების ნიშნები.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს დროს, ქირურგიული ჩარევა წარმოადგენს მკურნალობის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ელემენტს. ოპერაცია უნდა იყოს თავსებადი საერთო მკურნალობის სტრატეგიასთან და მიყვებოდეს მმართველი გუნდის მიერ რეკომენდებულ გეგმას. მაღალი რისკის ნიშნების (კლინიკურად N1 დაავადება, ხორხის შებრუნებული ნერვის (RLN) დაზიანებაზე ეჭვი, დიდი ზომის ინვაზიური დაავადება) მქონე პაციენტების შემთხვევაში, უნდა განიხილებოდეს მათი გადამისამართება გამოცდილ ქირურგებთან, რადგან როგორც სრულყოფილად ჩატარებულ ოპერაციას, ისე თვითონ ქირურგის გამოცდილებასაც შეიძლება, ქონდეს მნიშვნელოვანი გავლენა კლინიკურ გამოსავალსა და გართულების ხარისხზე (232,233,279,280). წინა გაიდლაინები რეკომენდაციას უწევდა სრულ თირეოიდექტომიას, როგორც საწყის მკურნალობას DTC-ის მქონე ყველა პაციენტში კიბოს ზომით <1 სმ-ისა, არსებული ან არ არსებული ლოკო-რეგიონული ან შორეული მეტასაზებით (25). ეს ეფუძნებოდა რეტროსპექტულ მონაცემებს, რომლის მიხედვითაც, ბილატერალურ ქირურგიას უნდა გაეუმჯობესებინა გადარჩენადობის მაჩვენებელი (318), შეემცირებინა რეციდივის სიხშირე (319-321), შესაძლებელი ყოფილიყო RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის რუტინული გამოყენება და შემდგომი კვლევების დროს მორეციდივე/პერსისტენტული დაავადების უფრო სწრაფი დეტექცია. თუმცა, უახლესმა კვლევებმა აჩვენა, რომ სწორად შერჩეულ პაციენტებში, კლინიკური შედეგები უნილატერალური და ბილატერალური მიდგომებისას ერთნაირია (322-326). იქედან გამომდინარე, რომ საშუალო და მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის რუტინული გამოყენება იყო ერთ-ერთი მთავარი მიზეზი ტოტალური თირეოიდექტომიის გადაწყვეტილების სასარგებლოდ, ჩვენი ახალი, უფრო შერჩევითი მიდგომა ასეთ პაციენტებში RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის საჭიროებასთან დაკავშირებით, მოითხოვს ამ ჩვენების კრიტიკულ გადაფასებას. ზოგიერთ პაციენტში ფარისებრი ჯირკვლის დარჩენილი მეორე წილის არსებობის გამო შესაძლებელია, საჭირო

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

არც გახდეს ეგზოგენური თირეოიდული ჰორმონებით თერაპიის ჩატარება მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. და ბოლოს, რამდენადაც დინამიკაში მართვის პარადიგმამ გადაინაცვლა მთლიანი სხეულის RAI-ით სკანირებიდან მხოლოდ კისრის ულტრასონოგრაფიასა და შრატის Tg-ის განსაზღვრაზე (იმ პაციენტებშიც კი, რომლებსაც არ ჩატარებიათ RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია), ჩვენ უნდა დავსვათ საკითხი ასე: არის თუ არა საჭირო ტოტალური თირეოიდექტომია და RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია საჭირო დაბალი და საშუალო რისკის მქონე პაციენტებში.

სულ ახლახანს, ორი დამატებითი კვლევის მიერ გაანალიზდა მეთვალყურეობის, ეპიდემიოლოგიისა და გამოსავლის შედეგების (SEER) მონაცემთა ბაზა, ჩატარებული კვლევებით ვერ მოხერხდა ტოტალურ თირეოიდექტომიასა და ლობექტომიას შორის გადარჩენადობის თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი განსხვავების დემონსტრირება (323,324). Barbey et al.-ის (323) კვლევაში ჩართული იყო 23,605 DTC-ის მქონე პაციენტი, რომელთა დიაგნოსტირებაც მოხდა 1983-დან 2002 წლის პერიოდში. აქედან 12.598 პაციენტთან ჩატარებული იყო სრული თირეოიდექტომია, ხოლო 3266 პაციენტთან კი — ლობექტომია. მათი 10 წლის გადარჩენადობის მაჩვენებლი არ განსხვავდებოდა (90.4% — სრული თირეოიდექტომია vs 90.8% — ლობექტომია), ასევე, არ იყო ნანახი სხვაობა დაავადება სპეციფიკური გადარჩენადობის მაჩვენებელში (96.8 % ტოტალური თირეოიდექტომია vs 98.6% ლობექტომია). მაშასადამე, ჩატარებული ანალიზით, რომელშიც შედის: პაციენტის ასაკი, TNM-კლასიფიკაცია, სქესი, დაიგნოზის წელი, ოპერაციული ჩარევის მასშტაბი და RAI-ით აბლაციური თერაპიის გამოყენება, არ გამოვლინდა განსხვავება საერთო გადარჩენადობის ან დაავადება სპეციფიკური გადარჩენადობის მაჩვენებელში საწყისი ქირურგიული ჩარევის მაშტაბის მიუხედავად. Mendelsohn et al.-ის მიერ ჩატარებული კვლევით (324) გაანალიზდა 22.724 PTC-ის მქონე პაციენტი, დიაგნოსტირებული 1988-2001 წლებში (16.760 ტოტალური თირეოიდექტომია და 5964 ლობექტომია). მიუხედავად იმისა, პაციენტებთან ტოტალური თირეოიდექტომია ჩატარდა თუ ლობექტომია, არ აღმოჩნდა განსხვავება როგორც საერთო გადარჩენადობის, ისე დაავადება სპეციფიკური გადარჩენადობის მაჩვენებლებს შორის. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ პაციენტებს შორის, რომლებმაც ჩაიტარეს ლობექტომია, 1.6 % ჩაუტარდა სხივური თერაპია, 16%-ს ჰქონდა ექსტრათირეოიდული გავრცელება, შემთხვევათა 9%-ში წარმონაქმნის ზომა იყო >4 სმ-ზე და პაციენტების 20%-ში ჩატარდა RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციური თერაპია (ეს ფაქტები ხაზს უსვამს იმ გარემოებას, რომ ლობექტომია ჩატარდა ზოგიერთ მაღალი რისკის მქონე პაციენტში).

SEER მონაცემთა ანალიზების მიხედვით, ორმა მონოცენტრულმა კვლევამ, ასევე, დაადასტურა სწორად შერჩეულ პაციენტებში კავშირი ლობექტომიასა და კარგი გადარჩენის მაჩვენებელს შორის (322,326).

იმის გათვალისწინებით, რომ PTC-ის აქვს მიდრეკილება იყოს მულტიფოკალური (ხშირად მოიცავს ორივე წილს), არ არის გასაკვირი, რომ ზოგიერთი კვლევის შედეგად, ტოტალური თირეოიდექტომიის შემდეგ ლოკო-რეგიონული დაავადების რეციდივის რისკი უფრო დაბალია ლობექტომიისთან შედარებით (319-321). თუმცა, პაციენტის სწორად შერჩევის შემთხვევაში თირეოიდული ლობექტომიის შემდეგ შეიძლება, მიღწეულ იქნას ლოკო-რეგიონული რეციდივის ისეთი მაჩვენებელი, როგორიცაა <1-4% და განმეორებითი ოპერაციის საჭიროება <10 % ზე (326,328). უფრო მეტიც, იშვიათად, როცა ხანგრძლივი მეთვალყურეობისას რეციდივი განვითარდება, მისი აღმოჩენა და შესაბამისი მკურნალობა გავლენას არ ახდენს გადარჩენადობის მაჩვენებელზე (322,326,328).

მაშასადამე, შეგვიძლია შევაჯამოთ, რომ სწორად შერჩეულ დაბალი და საშუალო რისკის მქონე პაციენტებში (პაციენტები უნიფოკალური სიმსივნეებით <4 სმ და პაციენტები, რომლებსაც ჩატარებული გამომსახველობითი კვლევების შედეგად არ გამოუვლინდათ ექსტრათირეოიდული გავრცელება ან ლიმფური კვანძების მეტასტაზები), საწყისი ოპერაციული ჩარევის მასშტაბს, სავარაუდოდ, აქვს ნაკლები გავლენა დაავადება სპეციფიკური გადარჩენადობის მაჩვენებელზე.

საბოლოოდ, RAI-ით თერაპიის უფრო სელექციური გამოყენება და, ამასთან ერთად, უფრო მეტად კისრის ულტრაბგერასა და შრატში Tg-ის განსაზღვრაზე აქცენტის გაკეთება, რათა მოხდეს დაავადების რეციდივის აღმოჩენა, დიდი ალბათობით, მნიშვნელოვნად ამცირებს ტოტალური თირეოიდექტომიის საჭიროებას დაბალი და საშუალო რისკის მქონე პაციენტებში და ტარდება მხოლოდ იმ მიზნით, რომ მოხდეს უფრო მარტივად RAI-ით თერაპიით ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია და დინამიკაში დაკვირვება.

ტოტალური ან თითქმის ტოტალური თირეოიდექტომია საჭიროა იმ შემთხვევაში, თუ პირველადი კერა არის >4 სმ, აღინიშნება მასიური ექსტრათირეოიდული გავრცელება ან რეგიონული და შორეული მეტასტაზების კლინიკური არსებობის შემთხვევაში პოსტოპერაციულად დაგეგმილია RAI-ით თერაპია. თუ სიმსივნის ზომა 1 სმ-დან 4 სმ-მდეა, ასეთ შემთხვევებში რეკომენდებულია ან ბილატერალური მიდგომა (ტოტალური ან თითქმის ტოტალური თირეოიდექტომია), ან უნილატერალური პროცედურა (ლობექტომია). ასაკი >45 წ., კონტრალატერალურ (მოპირდაპირე მხარეს) წილში კვანძების არსებობა, თავისა და კისრის სხივური თერაპიის პერსონალური ისტორია და, ასევე, DTC-ის ოჯახური ისტორია, ის კრიტერიუმებია, როცა პაციენტთან რეკომენდებულია ბილატერალური მიდგომის ტაქტიკა, რათა მომავალში დაიგეგმოს RAI-ით თერაპია, ან გაადვილდეს დინამიკაში დაკვირვება, სტრატეგიების განსაზღვრა თუკი არსებობს ეჭვი ბილატერალურ დაავადების არსებობაზე (270,278,322,326).

ურთიერთდამოკიდებულება ქირურგის მიერ ჩატარებული ოპერაციების რაოდენობასა და პაციენტის დაავადების გამოსავალს შორის ფართო შესწავლის საგანია ბოლო 20 წელზე მეტია.

ერთ-ერთ პირველ კვლევებში განისაზღვრა ურთიერთკავშირი ქირურგის გამოცდილებასა და თირეოიდექტომიის გამოსავალს შორის. Sosa et el.-ის კვლევის შედეგად (232) აღმოჩნდა ძლიერი კავშირი დიდი გამოცდილების მქონე ქირურგსა და პაციენტის კარგ გამოსავალს შორის, განსაკუთრებით ხორხის შებრუნებული ნერვის დაზიანებისა და ჭრილობის გართულებების თვალსაზრისით. ეს

ყველაფერი იყო განსაკუთრებით შესამჩნევი იმ პაციენტებში, რომლებმაც ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს გამო ჩაიტარეს ტოტალური თირეოიდექტომია. სხვა მკვლევარებმაც გააკეთეს მსგავსი დაკვირვებები (233,329,330).

ასეთი დიდი პოპულაციური კვლევის მონაცემებიდან შეიძლება, გაკეთდეს დასკვნა, რომ პაციენტების მიმართვა დიდი გამოცდილების მქონე ქირურგთან ასოცირდება საშუალოდ უკეთეს შედეგებთან. თუმცა, ასეთი მიმართვა ყოველთვის არ არის შესაძლებელი, ასეთი ტიპის ქირურგების სიმცირისა და მათი გეოგრაფიული გადანაწილების გამო .

თუმცა, კარგი იქნება პაციენტები უფრო გავრცელებული და, ასევე, ფართოდ ინვაზიური დაავადებით, გაიგზავნონ მაღალკვალიფიციურ ქირურგებთან, რომლებსაც აქვთ დიდი გამოცდილება ფარისებრი ჯირკვლის ფართოდ გავრცელებული კიბოს მართვაში.

სრული თირეოიდექტომიის ჩატარების შემთხვევაში, განსხვავებით ლობექტომიისგან, არსებობს იმის შანსი, რომ დიდი გამოცდილების მქონე ქირურგებსაც კი ჰქონდეთ საერთო პოსტოპერაციული გართულების მაღალი მაჩვენებელი (333).

HCUP-NIS (სტაციონარულ პაციენტთა მონაცემთა ეროვნული ბაზა — რედ. შენიშვნა) მონაცემებზე დაყრდნობით ავტორებმა დაადგინეს, რომ ფარისებრი ჯირკვლის მაღალკვალიფიციურ ქირურგებს ჰქონდათ გართულებების სიხშირე — 7,6% თირეოიდული ლობექტომიის შემდეგ და 14.5% — სრული თირეოიდექტომიის შემდეგ. ქირურგებს, რომლებსაც აქვთ ჩატარებული მცირე რაოდენობით ოპერაცია, აღენიშნებოდათ ლობექტომიის შემდეგ გართულებების სიხშირე 11.8%, ხოლო სრული თირეოიდექტომიის შემთხვევაში — 24,1%. მაშასადამე, პაციენტებმა უმჯობესია ყურადღებით შეაფასონ რისკები და სარგებელი სრული თირეოიდექტომიის და ლობექტომიის შედარებისას, მაშინაც კი, თუ ოპერაცია ტარდება გამოცდილი ქირურგის მიერ.

[B8] ლიმფური კვანძების დისექცია

■ რეკომენდაცია 36

(A) ტოტალურ თირეოიდექტომიასთან ერთად უნდა ჩატარდეს კისრის ცენტრალური კომპარტმენტის (VI დონე) ლიმფური კვანძების თერაპიული დისექცია პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ცენტრალური კომპარტმენტის ლიმფურ კვანძებში კლინიკურად დადასტურებული მეტასტაზები, რათა კისრის ცენტრალური კომპარტმენტი გასუფთავდეს სიმსივნისგან.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) კისრის ცენტრალური კომპარტმენტის პროფილაქტიკური ლიმფოდისექცია (იფსილატერალური ან ბილატერალური) უნდა განიხილებოდეს ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც არ აღენიშნებათ კლინიკურად ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანება (კლინიკურად N0), თუმცა, აღენიშნებათ შორსწასული პირველადი სიმსივნე (T3 ან T4) ან სახეზეა კლინიკურად ლატერალური კომპარტმენტის ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანება (cN1b). პროფილაქტიკური ცენტრალური ლიმფოდისექცია, ასევე, შესაძლოა, განიხილებოდეს იმ პაციენტებში, რომელთათვისაც ეს ინფორმაცია გამოდგება მომავალში მკურნალობის სტრატეგიის შემუშავებაში.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(C) თირეოიდექტომია, პროფილაქტიკური ცენტრალური ლიმფოდისექციის გარეშე ადეკვატური ჩარევაა მცირე ზომის (T1 ან T2), არაინვაზიური, კლინიკურად ლიმფური კვანძების დაზიანების (cN0) გარეშე მიმდინარე პაპილარული კარცინომისა და უმეტესობა ფოლიკულური კარცინომებისთვის.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 37

კისრის ლატერალური კომპარტმენტის ლიმფური კვანძების თერაპიული ლიმფოდისექცია უნდა ჩატარდეს ბიოფსიით დადასტურებული მეტასტაზური ლიმფადენოპათიის არსებობის შემთხვევაში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

პაპილარული კარცინომის მქონე პაციენტების უმრავლესობაში და ფოლიკულური კარცინომის მქონე პაციენტების შედარებით მცირე ნაწილში, დიაგნოზის დასმის მომენტში გვხვდება რეგიონული ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანება (290,334,335). მიუხედავად იმისა, რომ გარკვეული მონაცემებით, PTC-ის დროს, ლიმფურ კვანძებში MTS-ის არსებობას აქვს მცირე (ან საერთოდ არ აქვს) გავლენა საბოლოო გამოსავალზე, PTC-ის მქონე 9904 პაციენტის მონაცემთა დიდი ბაზის (SEER) ანალიზის მიხედვით, საბოლოო ცუდი გამოსავალი ასოცირებულია ისეთ ფაქტორებთან, როგორიცაა: (336)

- ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანება
- ასაკი >45 წ.
- შორეული მეტასტაზების არსებობა
- სიმსივნის დიდი ზომა

SEER რეგისტრის კიდევ ერთი კვლევის მიხედვით ნანახი იქნა, რომ კისრის ლიმფური კვანძების მეტასტაზები წარმოადგენს დამოუკიდებელ რისკის ფაქტორს გადარჩენადობის მაჩვენებლის დაქვეითების თვალსაზრისით მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ან ფოლიკულური კიბო ან 45 წელს გადაშორებულ, პაპილარული კიბოს მქონე პაციენტებში (337); თუმცა, ლიმფური კვანძების მეტასტაზების მახასიათებლები კიდევ უფრო გამოკვეთს რეციდივის რისკს, რეციდივის რისკი მაღალია იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ კლინიკურად დადასტურებული მეტასტაზი, მრავლობითი მეტასტაზური დაზიანება, დიდი ზომის მეტასტაზები და/ან ლიმფური კვანძის ექსტრაკაფსულური კვანძოვანი გავრცელება (338,339), ვიდრე იმ პაციენტებში, სადაც სახეზეა უფრო მცირე ზომის მიკროსკოპული მეტასტაზური დაზიანება (335); შეჯამების სახით შეიძლება, ითქვას, რომ კვლევების უმეტესობის მიხედვით ლიმფურ კვანძებში MTS-ის არსებობას აქვს მცირე (ან საერთოდ არ აქვს) გავლენა საბოლოო გამოსავალზე.

მეტასტაზები უხშირესად ვითარდება VI დონეზე — კისრის ცენტრალურ კომპარტმენტში. (იხ. სურათი 3);

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

კლინიკურად N1 (cN1) დაავადების დროს მიღებული და რეკომენდდებულია, ჩატარდეს ცენტრალური თერაპიული ლიმფოდისექცია (336,346-348). თუმცა, ცენტრალური ლიმფოდისექციის პროფილაქტიკურად, რუტინული ჩატარების ღირებულება კლინიკურად cN0 დაავადების დროს კვლავაც უცნობია.

მცირე რაოდენობის და არასრულყოფილ მონაცემებზე დაყრდნობით პროფილაქტიკური ლიმფოდისექცია, სავარაუდოდ, აუმჯობესებს:

- დაავადება სპეციფიკურ გამოსავალს/გადარჩენადობის მაჩვენებელს (353)
- ლოკალური რეციდივის რისკს (345,354)
- ოპერაციის შემდგომი Tg-ის დონეს (345,355)
- RAI-ის ადიუვანტური გამოყენების საჭიროების უკეთ განსაზღვრას (344,347,350,356)
- რეციდივის რისკის შეფასების სიზუსტეს (356-358)

პროფილაქტიკურ ლიმფოდისექციას თან ახლავს დროებითი ავადობების რისკი, როგორიცაა მაგ., გარდამავალი ჰიპოკალცემია, თუმცა, ამცირებს RAI-ით განმეორებითად მკურნალობის საჭიროებას (334,346,347,349,359-364).

cN0 დაავადების მქონე პაციენტებში ცენტრალური კისრის ლიმფური კვანძების პროფილაქტიკური დისექციის მეშვეობით საკმაოდ ხშირ შემთხვევაში ხდება ლიმფური კვანძების მიკროსკოპული დაზიანების აღმოჩენა და პაციენტს cN0-დან cN1 კლასში გადაყვანა. თუმცა, ამ აღმოჩენის კლინიკური მნიშვნელობა ძალიან მცირეა (365,366).

მულტიდისციპლინურმა გუნდმა შეიძლება, აარჩიოს პროფილაქტიკური ცენტრალური ლიმფიდისექცია პაციენტებში, სადაც მაღალია MTS-ის აღმოჩენისა და რეციდივის სიხშირე. ასეთ პაციენტებს მიეკუთვნება:

- ასაკოვანი ან ძალიან ახალგაზრდა პაციენტები
- დიდი ზომის პირველადი სიმსივნის არსებობის დროს
- სიმსივნის ექსტრათირეოიდული გავრცელებისას
- ლატერალური ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანების არსებობისას
- თუკი ეს ინფორმაცია გამოსადეგი იქნება მომავალში შემდგომი მკურნალობის ტაქტიკის დაგეგმვის პროცესში
- ინტრაოპერაციულად საეჭვო ლიმფური კვანძის აღმოჩენის შემთხვევაში

პროფილაქტიკური ცენტრალური ლიმფოდისექციიდან მიღებული ლიმფური კვანძების ჰისტოპათოლოგიური შესწავლისას მიღებული ინფორმაციის ინტერპრეტაცია სიფრთხილით უნდა მოხდეს, რამდენადაც ასეთ კვანძებში შეიძლება, აღმოჩნდეს მიკროსკოპული მეტასტაზები, რომლებიც დიდ გავლენას არ ახდენს რეციდივის სიხშირეზე, მაკროსკოპული მეტასტაზებისგან განსხვავებით (334,344-347,335).

ეს აღმოჩენა 45 წელს გადაცილებულ, კლინიკურად N0 კატეგორიის პაციენტებს გადაიყვანს N1 კატეგორიაში და სტადიაც, შესაბამისად, I-დან III-მდე იცვლება. ამან შეიძლება, გამოიწვიოს RAI-ის უფრო ხშირი გამოყენება, ვიდრე საჭიროა (344,350,356).

$BRAF^{V600E}$ მუტაციას აქვს შეზღუდული PPV და არ უნდა იყოს გამოყენებული პროფილაქტიკური ლიმფოდისექციის საჭიროების განსაზღვრის მიზნით (376).

მცირე არაინვაზიური მიკროკარცინომების დროს უმჯობესია ლობექტომია და ინტრაოპერაციულად ცენტრალური ლიმფური კვანძების აქტიური რევიზია. საეჭვო ან შეცვლილი ლიმფური კვანძების აღმოჩენის შემთხვევაში კი უმჯობესია ტოტალური თირეოიდექტომია ლიმფოდისექციით.

[B9] განმეორებითი თიჩეოიდექტომია

■ რეკომენდაცია 38

(A) განმეორებითი ოპერაცია — ფარისებრი ჯირკვლის დარჩენილი ნაწილის სრული ამოკვეთა უნდა შეეთავაზოს მხოლოდ ისეთ პაციენტებს, რომლებსაც ჩაუტარდებოდათ ბილატერალური თირეოიდექტომია თუკი საბოლოო დიაგნოზი (რომელიც დაისვა პოსტოპერაციული კვლევებით — რედ. შენიშვნა) წინასწარ, პირველ ოპერაციამდე იქნებოდა ცნობილი. ცენტრალური ლიმფური კვანძების თერაპიული ლიმფოდისექცია უნდა ჩატარდეს, თუკი კლინიკურად ნანახია ცენტრალური კომპარტმენტის ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანება. ფარისებრი ჯირკვლის მხოლოდ ლობექტომია შესაძლოა, საკმარისი იყოს დაბალი რისკის პაპილარული და ფოლიკულური კარცინომების მკურნალობისას.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) RAI-ით აბლაცია, როგორც განმეორებითი თირეოიდექტომიის ალტერნატივა, რუტინულად რეკომენდებული არ არის. თუმცა, იგი შეიძლება, გამოყენებული იყოს ინდივიდუალურად პაციენტებში, დარჩენილი წილის აბლაციის მიზნით.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

ეს რეკომენდაციები ეხება გაურკვეველი ციტოლოგიისა (Bethesda III — რედ, შენიშვნა) და არადიაგნოსტიკური ციტოლოგიური კატეგორიის (Bethesda I — რედ. შენიშვნა) კვანძების მქონე პაციენტებს, რომელიც ავთვისებიანი აღმოჩნდა ოპერაციის შემდეგ.

თუმცა, რამდენადაც ინტრათირეოიდული PTC-ის ან დაბალი რისკის კარცინომების დროს ისედაც მოწოდებულია ლობექტომია ან ტოტალური თირეოიდექტომია, ავთვისებიანობის აღმოჩენის შემთხვევაში განმეორებითი ოპერაციის ჩატარება ყველა პაციენტთან არ არის საჭირო.

ორეტაპიანი ოპერაციის (ლობექტომია, განმეორებითი სრული თირეოიდექტომია) ქირურგიული რისკი იგივეა, რაც ერთეტაპიანი სრული თირეოიდექტომიისას (382-384).

ასეთ დროს განმეორებითი ოპერაციისას ჩატარდეს თუ არა პროფილაქტიკური ლიმფოდისექცია კითხვის ნიშნის ქვეშაა. ავთვისებიანი კვანძის აღმოჩენის შემთხვევაში Bethesda I, III, IV, V შემთხვევაში შესაძლებელია, გამოყენებული იყოს RAI-ით დარჩენილი ნაწილის აბლაცია (385,386) ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც:

- მაღალი აქვთ განმეორებითი ოპერაციის რისკი (თანმხლები დაავადებების გამო)
- უარს ამბობენ განმეორებით ოპერაციაზე
- დარჩენილი წილის აბლაციის ხანგრძლივი პერიოდი გავლენას არ მოახდენს გამოსავალზე

ასეთ დროს უმჯობესია, გამოყენებული იყოს 100 mCi (წარმატების სიხშირე 75%, 1 mCi = 37 MBq) ვიდრე 30 mCi (წარმატების სიხშირე — 54%). გვერდითი ეფექტების განვითარება უფრო ხშირად მოსალოდნელია მაღალი დოზის გამოყენების შემთხვევაში (387). ასევე, კისრის ძლიერი ტკივილის გამო პრედნიზონის გამოყენების საჭიროება მეტი იყო მაღალი დოზის ჯგუფში.

[B10] როგორ უნდა მოხდეს ოპერაციის წინ ხმისა და პარათირეოიდული ჯირკვლების ადეკვატური შეფასება?

[B11] პრეოპერაციულ პერიოდში პაციენტთან კომუნიკაცია

■ რეკომენდაცია 39

ოპერაციამდე , ინფორმირებული თანხმობის მიღების პროცესში, ქირურგს უნდა ჰქონდეს მუდმივი კომუნიკაცია პაციენტთან მოსალოდნელი ქირურგიული რისკების შესახებ, მათ შორის, ნერვისა და პარათირეოიდული ჯირკვლების დაზიანების რისკების შესახებ. მას, ასევე, კომუნიკაცია უნდა ჰქონდეს სხვადასხვა სპეციალობის ექიმებთან, მათ შორის ანესთეზიოლოგთან, რათა სრულყოფილად მოხდეს პაციენტის წინასაოპერაციო გამოკვლევა და მომზადება.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

პრეოპერაციულად, ინფორმირებული თანხმობის მიღების პროცესში, აუცილებლად უნდა იყოს განხილული ნერვის დროებითი ან მუდმივი დაზიანების შესაძლებლობა (და მისი თანმხლები კლინიკური შედეგები, როგორიც არის: ხმის ცვლილება, ყლაპვის გაძნელება, ასპირაციის რისკი და ტრაქეოსტომის საჭიროება). ასევე, პაციენტს ინფორმაცია უნდა მიეწოდოს ისეთი გართულებების და საკითხების შესახებ, როგორიცაა: ჰიპოპარათირეოზი, სისხლდენა, ნაწიბურის გაჩენა, დაავადების რეციდივი, დამატებითი პოსტოპერაციული მკურნალობის, თიროიდული ჰორმონებით თერაპიის და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის მონიტორინგის საჭიროება. პრეოპერაციული საუბარი, ასევე, უნდა შეეხოს მკურნალი ქირურგის მიერ ჩატარებული ოპერაციების შემდეგ განვითარებული გართულებების სიხშირესაც. პრეოპერაციული გამოკვლევის შედეგები, რომლებიც გულისხმობს დაავადების გავრცელების განსაზღვრას, რისკის სტრატიფიკაციასა და სასუნთქი გზების მდგრადობის შეფასებას, უნდა მოიცავდეს გამომსახველობით კვლევებს, ციტოლოგიისა და ფიზიკალური გამოკვლევის შედეგებს (388-392).

[B12] ხმის პრეოპერაციული შეფასება

■ რეკომენდაცია 40

ფარისებრი ჯირკვლის ოპერაციისთვის მოსამზადებელ პერიოდში, ყველა პაციენტის ხმის შეფასება უნდა მოხდეს, როგორც წინასაოპერაციო კვლევების შემადგენელი ნაწილი. ხმის შეფასება მოიცავს როგორც პაციენტის მიერ სუბიექტურად ხმის ცვლილების აღწერას, ისე ექიმის მიერ ხმის შეფასებას.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 41

ხორხის პრეოპერაციული გამოკვლევა უნდა ჩატარდეს ყველა იმ პაციენტში, რომელსაც აღენიშნება შემდეგი ნიშნები:

(A) პრეოპერაციულად არსებული ხმის პრობლემები

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) ცერვიკალური ან გულმკერდის ღრუს ზედა სეგმენტზე ჩატარებული ოპერაცია ანამნეზში, რომელიც ხორხის შებრუნებულ ნერვს ან ვაგუსს ჩააყენებდა დაზიანების საფრთხის ქვეშ

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(C) ფარისებრი ჯირკვლის კიბო უკანა ექსტრათირეოიდული გავრცელებით, ან ცენტრალური კისრის დიდი ოდენობით ლიმფური კვანძების მეტასტაზებით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ხმის ცვლილება არის ფარისებრ ჯირკვალზე ჩატარებული ოპერაციის მნიშვნელოვანი გართულება, რომელიც გავლენას ახდენს პაციენტის სიცოცხლის ხარისხზე (ხმის, ყლაპვის და სასუნთქი გზების მხრივ), ასევე, ეს შეიძლება, დაკავშირებული იყოს დამატებითი ხარჯისა და სამედიცინო-ლეგალური პრობლემების წარმოშობასთან (393-401).

მდგომარეობის პრეოპერაციული შეფასება უზრუნველყოფს საბაზისო მაჩვენებლის არსებობას, რომელზე დაყრდნობითაც შესაძლებელია პერიოპერაციული პროგნოზის განსაზღვრა (402). პრეოპერაციულად პაციენტის ხმის შეფასება უნდა მოიცავდეს როგორც ხმის პრობლემების და ცვლილებების შესახებ შეკითხვებზე პაციენტის სუბიექტურ პასუხებს, ისე ექიმის მიერ ობიექტურად ხმის შეფასებას და ეს ყველაფერი აღწერილი უნდა იქნას სამედიცინო დოკუმენტაციაში (ცხრილი 4) (406).

პაციენტს ოპერაციამდე ინფორმაცია უნდა მიეწოდოს ხმის შესაძლო დაკარგვის რისკის შესახებ. ოპერაციის შესაძლო გართულებების სიხშირეზე პაციენტს ქირურგმა უნდა მიაწოდოს ინფორმაცია საკუთარი გამოცდილებიდან გამომდინარე.

ოპერაციამდე ყველა პაციენტს უნდა ჩაუტარდეს ხმის შეფასება პრეოპერაციული ფიზიკალური გამოკვლევის ფარგლებში.

თუკი სიმსივნით დაზიანებულია 1 სახმო იოგი, და ამავდროულად ოპერაციისას დაზიანდა კონტრალატერალური სახმო იოგი, ეს გამოიწვევს პაციენტებში სახმო იოგების ბილეტარალურ პარეზს, სუნთქვის პრობლემების აღმოცენების ჩართვით (415).

ხმისა და ხორხის ფუნქციის შეფასება შესაძლებელია, ჩატარდეს ლარინგოსკოპიით.

თუკი სახმო იოგის პარეზი ცალმხრივ ქრონკულია, შესაძლოა, კომპენსირებოდეს მეორე მხარეს კონტრალატერალური სახმო იოგით და პაციენტს არ ჰქონდეს ჩივილი ხმის ცვლილებაზე (402).

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

ცხრილი 4. პრეოპერაციული ფაქტორები, რომლებიც შესაძლოა, ასოცირებული იყოს ხორხის შებრუნებული ნერვის ფუნქციის მოშლასთან

ფაქტორი	სიმპტომები /ნიშნები
ისტორია	ხმის ცვლილება, დისფაგია, სასუნთქი გზების სიმპტომები, ჰემოპტოზი, ტკივილი, სწრაფი პროგრესირება, კისრის და გულმკერდის ზედა ნაწილის ორგანოებზე ადრე ჩატარებული ოპერაცია
ფიზიკალური გასინჯვა	ფართო, დიდი ზომის ფიქსირებული მასა ხორხზე ან ტრაქეაზე
რადიოლოგიური კვლევა	სიმსივნე, რომელიც ვრცელდება ფარისებრის წილის პერიფერიულ ნაწილში/მის გარეთ უკანა მიმართულებით, და/ან ტრაქეოეზოფაგული ინფილტრაცია, ან კისრის დიდი ზომის ლიმფური კვანძების კონგლომერატი, რომელიც მიყვება ხორხის შებრუნებული ნერვს ან ვაგუსს

პრეოპერაციული შეფასებისას სახმო იოგის პარეზი აშკარად მიუთითებს დაავადების ლოკალურ ინვაზიაზე. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს 10-15%-ს ახასიათებს ექსტრათირეოიდული გავრცელება, უხშირესად ინისქვეშა კუნთში (53%), ხორხის შებრულებულ ნერვში (43%), ტრაქეაში (30%), საყლაპავში (21%) და ხორხში (12%) (405,412–414).

ხორხის ნერვის პრეოპერაციულად არსებული დისფუნქციის დიაგნოსტიკის არარსებობა, ზრდის პოსტოპერაციული ნერვის ბილატერალური პარეზის, რესპირატორული დისტრესისა და ტრაქეოსტომიის საჭიროების რისკს ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებათ ტოტალური თირეოიდექტომია (415).

ლარინგოსკოპია უნდა ჩატარდეს, თუკი პაციენტს ანამნეზში აქვს:

- ფარისებრ ჯირკვალზე ან ფარისებრახლო ჯირკვალზე ოპერაციული ჩარევა
- კაროტიკული ენდარტერექტომია
- ცერვიკალური ეზოფაგექტომია
- ოპერაცია კისრის მალებზე წინამხრივი მიდგომით
- კისრის სხივური თერაპია

ხმასთან დაკავშირებული სიმპტომები შესაძლოა, არ გამოვლინდეს ხმის ნერვის ნაწილობრივი დაზიანების შემთხვევაში პარალიზებული სახმო იოგის პოზიციის გამო ან კონტრალატერალური სახმო იოგის კომპენსატორული ფუნქციის გამო (403,416-422).

[B13] ხმისა და პარათირეოიდული ჯირკვლების ინტრაოპერაციული მართვა

■ რეკომენდაცია 42

(A) აუცილებელია, ყველა შემთხვევაში მოხდეს ინტრაოპერაციულად ხორხის შებრუნებული ნერვის ვიზუალური იდენტიფიკაცია. ასევე, უნდა გადაიდგას შესაბამისი ნაბიჯები, რათა მოხდეს ხორხის ზედა ნერვის გარე ტოტის (EBSLN) შენარჩუნება, ფარისებრი ჯირკვლის ზედა წილის დისექციის დროს.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) შესაძლოა, გამოყენებული იყოს ნერვის ინტრაოპერაციული სტიმულაცია (მონიტორინგით ან მის გარეშე), ნერვის იდენტიფიკაციის გამარტივებისა და ნერვის ფუნქციონირების დადასტურების მიზნით.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 43

თირეოიდექტომიის დროს უნდა შენარჩუნდეს პარათირეოიდული ჯირკვლები და მათი სისხლმომარაგება.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

20 რანდომიზებული და არარანდომიზებული, პროსპექტული და რეტროსპექტული კვლევის ბოლოდროინდელი სისტემური მეტა-ანალიზის მიხედვით, ინტრაოპერაციულ ნეირომონიტორინგს არ აქვს სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სარგებელი, თირეოიდექტომიის დროს ჩატარებულ დათვალიერებასთან შედარებით, შებრუნებული ნერვის საერთო, გარდამავალი, ან მუდმივი დამბლის გამოსავლის თვალსაზრისით (420).

თუმცა, მაღალი რისკის პაციენტების ქვეჯგუფის მეორეულმა ანალიზებმა აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ჰეტეროგენურობა მკურნალობის ეფექტის მხრივ ხორხის შებრუნებული ნერვის გარდამავალი დაზიანების თვალსაზრისით (425). რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ ინტრაოპერაციული ნეირომონიტორინგი გამოიყენება უფრო ხშირად მაღალკვალიფიციური ქირურგების მიერ, რათა უფრო გაადვილდეს ნერვის მდგომარეობის მართვა, ხოლო რამდენიმე კვლევის თანახმად, ფარისებრი ჯირკვლის განმეორებითი და კომპლექსური ოპერაციების დროს, ნეირომონიტორინგის შედეგად მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა ნერვის პარეზის შემთხვევევების მაჩვენებელი (401,426-430).

მნიშვნელოვანია, დათვალიერდეს თირეოიდექტომიისა და ცენტრალური ლიმფოდისექციის შედეგად ამოღებული ქსოვილი მანამ, სანამ მოხდება მისი გაგზავნა ჰისტოპათოლოგიური კვლევისთვის, რათა შესაძლებელი იყოს პარათიროიდული ჯირკვლების აღმოჩენა და შენარჩუნება.

თუკი შემთხვევით ან გამოუვალი მდგომარეობის გამო მოხდა პარათირეოიდული ჯირკვლების ამოკვეთა, დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს იმ ფაქტის დადასტურება, რომ პარათირეოიდულ ჯირკვალში არ იყო სიმსივნური დაზიანება და უნდა განხორციელდეს ავტოტრანსპლანტაცია სწორ კუნთში ან მკერდლავიწდვრილისებრ კუნთში.

[B14] პოსტოპერაციული მოვლა

■ რეკომენდაცია 44

პაციენტებს უნდა ჩაუტარდეთ ხმის შეფასება პოსტოპერაციულ პერიოდში. თუკი ხმა შეცვლილია,

ოფიციალურად უნდა მოხდეს ხორხის გამოკვლევის ჩატარება.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 45

მნიშვნელოვანი ინტრაოპერაციული აღმოჩენებისა და პოსტოპერაციული მოვლის დეტალების შესახებ ქირურგმა ინფორმაცია უნდა მიაწოდოს პაციენტს და სხვა სპეციალობის ექიმებს, რომლებიც ჩართული არიან პაციენტის პოსტოპერაციულ მართვაში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

არსებობს RLN-ის პარეზის მართვის მრავალი ვარიანტი, მათ შორის: ხმის თერაპია, სახმო იოგის აუგმენტაცია ინექციის გამოყენებით, ღია სახმო იოგის (დაიზანებული იოგი, რომელიც არ იხურება — რედ. შენიშვნა) მედიალიზაცია ოპერაციული გზით. ფარისებრი ჯირკვალზე ოპერაციის შემდეგ, სახმო იოგის დამბლის მაჩვენებლის შეფასება შესაძლებელია მხოლოდ პოსტოპერაციულად ხორხის გასინჯვით.

ქირურგის მიერ პაციენტისა და ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მართვაში ჩართულ სხვა ექიმებისთვის ინტრაოპერაციული აღმოჩენებისა და პოსტოპერაციული მოვლის შესახებ ინფორმაციის მიწოდება არის კრიტიკულად მნიშვნელოვანი ფაქტორი შემდგომი თერაპიისა და ზედამხედველობის მიდგომის ასარჩევად.

კომუნიკაციისთვის მნიშვნელოვანი ელემენტებია: (i) ქირურგიული ანატომიური აღმოჩენები, მათ შორის RLN-ისა და პარათიროიდული ჯირკვლის სტატუსი (მათ შორის, თუ ნეირომონიტორინგის დროს მოხდება სასიგნალო ინფორმაციის დაკარგვა); (ii) დაავადების ოპერაციის დროს აღმოჩენილი მახასიათებლები, როგორიცაა ექსტრათირეოიდული გავრცელების მტკიცებულება, სიმსივნის რეზექციის სისრულე, კვანძოვანი დაავადების არსებობა და გავრცელება, ასევე, (iii) პაციენტის პოსტოპერაციული მდგომარეობა, მათ შორის ხმის და ხორხის გასინჯვა, პარათიროიდული ჰორმონის და კალციუმის დონის შეფასება, კალციუმისა და D ვიტამინის ჩანაცვლებითი თერაპიის საჭიროების განსაზღვრა და ქირურგიული პათოლოგიური ანალიზის ანგარიში (440). სწორი კომუნიკაციის გასამარტივებლად ქირურგი ჩართული უნდა იყოს პაციენტის შემდგომ მართვაშიც და შეიძლება, დარჩეს ჩართული ენდოკრინოლოგთან კონსულტაციის შემდეგაც, ადგილობრივი პრაქტიკის შესაბამისად.

[B15] ფარისებრი ჯირკვლის ნიმუშის ჰისტოპათოლოგიური შეფასების საბაზისო პრინციპები

■ რეკომენდაცია 46

(A) ძირითადი სიმსივნური მახასიათებლების გარდა, AJCC/UICC-ის მიხედვით ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სტადიის დადგენისთვის, პათომორფოლოგიურ დასკვნაში აღწერილი უნდა იყოს რეზექციის კიდეების სტატუსი, ასევე, დასკვნა უნდა მოიცავდეს ისეთ ინფორმაციას, რომელიც გამოსადეგი იქნება რისკის შეფასებისთვის, როგორიცაა მაგ., ვასკულარული ინვაზიის არსებობა და დაზიანებული სისხლძარღვების რაოდენობა, მეტასტაზირებული ლიმფური კვანძების რაოდენობა, მეტასტაზური დაზიანების კერის უდიდესი დიამეტრი, მეტასტაზირებული სიმსივნის ექსტრანოდულური გავრცელების არსებობა ან არ არსებობა.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) ჰისტოპათოლოგიური კვლევისას უნდა იდენტიფიცირდეს ისეთი ჰისტოპათოლოგიური ვარიანტები, რომლებიც ასოცირებულია უფრო ცუდ გამოსავალთან (მაგ., მაღალუჯრედული ვარიანტი, ცილინდრულუჯრედული ვარიანტი, ლურსმნისებრუჯრედული (ჰობნეილ) ვარიანტი, ფართოდ ინვაზიური ფოლიკულური კარცინომა, დაბალდიფერენცირებული კარცინომა). ან უფრო კარგი პროგნოზისა და გამოსავლის მქონე ვარიანტები (მაგ., პაპილარული კარცინომის ინკაფსულირებული ფოლიკულური ვარიანტი ინვაზიის გარეშე, ან მინიმალურად ინვაზიური ფოლიკულური კარცინომა).

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(C) ჰისტოპათოლოგიური კვლევისას უნდა იდენტიფიცირდეს და აღიწეროს ვარიანტები, რომლებიც ასოცირებული ოჯახურ სინდრომებთან (პაპილარული კარცინომის კრიბრიფორმულ-მორულური ვარიანტი ხშირად არის ასოცირებული ოჯახურ ადენომატოზურ პოლიპოზთან (FAP), ფოლიკულური ან პაპილარული კარცინომა ასოცირებულია PTEN — ჰამარტომა სიმსივნის სინდრომთან).

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

AJCC/UICC ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სტადიის დასადგენად აუცილებელია, ჰისტომორფოლოგიური დასკვნა მოიცავდეს:

- რეზექციის კიდეების სტატუსს
- ვასკულარული ინვაზიის შესახებ ინფორმაციას
- დაზიანებული (ინვაზირებული) სისხლძარღვების რაოდენობას
- გამოკვლეული ლიმფური კვანძების რაოდენობას
- რამდენ ლიმფურ კვანძში აღმოჩნდა MTS
- ლიმფური კვანძში არსებული მეტასტაზური კერის უდიდეს ზომას
- ექსტრანოდულური გავრცელების შესახებ ინფორმაციას
- აუცილებელია აღწერილი იყოს ჰისტოპათოლოგიური ვარიანტი

არაკეთილსაიმედო გამოსავლის მქონე ვარიანტებია:

- მაღალუჯრედული ვარიანტი
- ცილინდრულუჯრედული ვარიანტი
- ლურსმნისებრუჯრედული (ჰობნეილ) ვარიანტი
- ფართოდ ინვაზირებული ფოლიკულური კიბო
- დაბალდიფერენცირებული კარცინომა

ოჯახურ სინდრომებთან ასოცირდება შემდეგი ვარიანტები :

- კრიბრიფორმულ-მორულური ვარიანტი — ასოცირდება ოჯახურ ადენომატოზურ პოლიპოზთან (FAP)
- ფოლიკულური და პაპილარული კარცინომა ასოცირდება PTEN-ჰამარტომა სიმსივნის სინდრომთან.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.

ჰისტოპათოლოგიურად PTC წარმოადგენს მაღალდიფერენცირებულ კიბოს, რომელიც აღმოცენდება ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედებიდან და აქვს დამახასიათებელი ბირთვული მიკროსკოპული შენება. მიუხედავად იმისა, რომ პაპილარული ზრდის მახასიათებლები ხშირია, ეს უკანასკნელი არ არის აუცილებელი დიაგნოზის დასადგენად.

ფოლიკულური კარცინომა ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედებიდან განვითარებული მაღალდიფერენცირებული კიბოა, რომელსაც ახასიათებს ტრანსკაფსულური და/ან ვასკულარული ინვაზია და არ აქვს ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული კარცინომისთვის დამახასიათებელი ბირთვული დიაგნოსტიკური მახასიათებლები.

ონკოციტური (ჰიურტლის უჯრედული) კარცინომა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) მიხედვით წარმოადგენს ფოლიკულურ უჯრედოვანი კარცინომის ჰოსტოპათოლოგიურ ვარიანტს, თუმცა, ონკოციტურ ფოლიკულურ კარცინომებს აქვთ ბიოლოგიური ქცევის სხვა ტიპი. ფოლიკულური კარცინომებისგან განსხვავებით, ონკოციტურ კარცინომებს აქვთ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირების მაღალი სიხშირე, რეციდივის შედარებით მაღალი სიხშირე და, ასევე, გაზრდილი აქვთ დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობის რისკიც.

ონკოციტური სიმსივნეები ვითარდება განსხვავებული ბიოლოგიური მექანიზმით და, სავარაუდოდ, წარმოადგენს სრულიად დამოუკიდებელ ტიპს ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიან სიმსივნეებს შორის.

ტრადიციულად ფოლიკულური კარცინომა იყოფა 2 ძირითად ქვეტიპად:

1. მიმინალურად ინვაზიური (ინკაფსულირებული)
2. ფართოდ ინვაზიური

მინიმალურად ინვაზიურ ფოლიკულურ კარცინომას ახასიათებს მხოლოდ კაფსულის ინვაზია (მიკროსკოპული); ზოგიერთი კვლევით მინიმალურად ინვაზიური ფოლიკულური კარცინომა მოიცავს მიკროსკოპულ ინვაზიას სისხლძარღვებსა და კაფსულაში.

მინიმალურად ინვაზიური ფოლიკულური კიბო (მხოლოდ კაფსულის ინვაზიით, ვასკულარული ინვაზიის გარეშე) წარმოადგენს ძალიან დუნედ მიმდინარე კეთილსაიმედო პროგნოზის მქონე სიმსივნეს, სიკვდილობის სიხშირით <5%;

ანგიოინვაზიური ფოლიკულური კარცინომების არსებობისას სიკვდილობის სიხშირე 5-30%-ია, რაც პირდაპირ კორელაციაშია ინვაზირებული სისხლძარღვების რაოდენობასთან.

აუცილებელია, ჰისტოპათოლოგიურ დასკვნაში წარმოდგენილი იყოს ინფორმაცია რეზექციის კიდეების შესახებ. რეზექციის კიდეების პოზიტიური მაჩვენებელი, ჩვეულებრივ, ასოცირებულია რეციდივის საშუალო ან მაღალ რისკთან.

ლიმფურ კვანძებში MTS-ური დაზიანების კერის ზომა და ლიმფური კვანძის კაფსულის გარეთ გავრცელება გავლენას ახდენს კიბოს რეციდივის რისკზე.

დასკვნაში აღწერილი უნდა იყოს ამოკვეთილი და შესწავლილი ლიმფური კვანძების რაოდენობა, მეტასტაზური დაზიანების ზომა (მიკრომეტასტაზი <2 მმ თუ მაკრომეტასტაზი >2 მმ), ასევე, აღინიშნება თუ არა ექსტრანოდული გავრცელება.

ინვაზირებული სისხლძარღვების არსებობა არაკეთილსაიმედო პროგნოზული ნიშანია, სისხლძარღვში ინვაზია აღიწერება, როგორც სიმსივნური უჯრედების არსებობა სისხლძარღვის სანათურში. ასევე, სიმსივნე უნდა იყოს ინვაზირებული არა კვანძის სისხლძარღვში, არამედ კვანძის კაფსულის ან კვანძის კაფსულის გარეთ არსებულ სისხლძარღვში.

4 და მეტი სისხლძარღვის ინვაზია ასოცირებულია უფრო ცუდ გამოსავალთან, ვიდრე 4-ზე ნაკლები სისხლძარღვის ინვაზია. ეს განსაკუთრებით ეხება ფოლიკულურ კარცინომას. ამდენად ინვაზირებული სისხძარღვების რაოდენობა, ასევე, უნდა იყოს აღწერილი პათოლოგანატომიურ დასკვნაში.

პაპილარული კარცინომის 10-ზე მეტი მიკროსკოპული ვარიანტი არსებობს, ზოგიერთი მათგანი უფრო აგრესიულია, ზოგი — ნაკლებად.

უფრო აგრესიული და არაკეთილსაიმედო ჰისტომორფოლოგიური ვარიანებია:

- მაღალუჯრედული ვარიანტი, რომელიც გვხვდება უფრო ასაკოვნებში, ვლინდება უფრო შორსწასულ სტადიაზე, უფრო მაღალია რეციდივების სიხშირე და დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობა. $BRAF^{V600E}$ მუტაცია ნანახია დაახლოებით 80% შემთხვევაში.
- ცილინდრულუჯრედული ვარიანტი — ხშირია შორეული მეტასტაზური დაზიანება და სიმსივნით გამოწვეული სიკვდილობა. $BRAF^{V600E}$ მუტაცია ნანახია დაახლოებით 33% შემთხვევაში.
- ლურსმნისებურუჯრედული (ჰობნეილ) ვარიანტი — ბოლო პერიოდში აღმოჩენილი ვარიანტია, ხშირია $BRAF^{V600E}$ მუტაცია. ხშირად ასოცირებულია შორეულ მეტასტაზებთან ფილტვებში და ახასიათებს დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობის მაღალი სიხშირე.

ასევე, არასახარბიელო ვარიანტებს მიეკუთვნება:

- სოლიდური ვარიანტი
- დიფუზურ-სკლეროზული ვარიანტი

სოლიდური ვარიანტი შედარებით უფრო აგრესიულია, ასოცირებულია შორეულ მეტასტაზებთან შემთხვევათა დაახლოებით 15%-ში. სოლიდური ვარიანტი პათოლოგ-ანატომებს არ უნდა აერიოთ დაბალდიფერენცირებულ ვარიანტში, რამდენადაც მათ გარკვეული მახასიათებლები მსგავსი აქვთ.

დიფუზურ-სკლეროზული ვარიანტის პროგნოზი არაკეთილსაიმედოა. იგი ხასიათდება ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის დიფუზური დაზიანებით, ჯირკვალში შესაძლოა, კვანძი საერთოდ არ იყოს. გვხვდება უფრო ახალგაზრდა პაციენტებში, ხშირია შორს წასული მეტასტაზები — უხშირესად ფილტვში. ასევე, მაღალია დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობა.

პაპილარული კარცინომის ინკაფსულირებული ფოლიკულური ვარიანტი ავლენს RAS მუტაციას და ახასიათებს ძალიან დუნე მიმდინარეობა (ეს ქვეტიპი გადაკეთდა ფარისებრი ჯირკვლის არაინვაზიური ფოლიკულური ნეოპლაზია პაპილარულის მსგავსი ბირთვებით — NIFTP

ახალი კლასიფიკაციის მიხედვით — რედ. შენიშვნა).

პაპილარული კარცინომის არაინკაფსულიებული ფოლიკულური ვარიანტი უფრო ხშირად ავლენს BRAF მუტაციას.

პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის სიმსივნეები, რომლებსაც აღენიშნებათ მეტასტაზირების პოტენციალი, უხშირესად ხასიათდება შემდეგი ნიშნებით:

- სქელი კაფსულა
- ვასკულარული ინვაზია
- სიმსივნის კაფსულის ინვაზია

აუცილებელია, მოხდეს სიმსივნის კაფსულის მთლიანად, მთელს სიგრძეზე, დათვალიერება, რათა პათოლოგ-ანატომს არ გამორჩეს კაფსულის ინვაზია. ასევე, აუცილებელია სიმსივნის ფრთხილი და გულდასმით დათვალიერება, რომ არ გამორჩეთ სიმსივნის ნეკროზის უბნები ან მაღალი მიტოზური აქტივობა (>3-ზე 10-დან), რაც დამახასიათებელია დაბალდიფერენცირებული სიმსივნეებისთვის.

თუკი ზემოთ თქმული გამოირიცხა, PTC-ის ინკაფსულირებული ფოლიკულური ვარიანტი ხასიათდება ძალიან დაბალი აგრესიულობით და უკანასკნელი კლასიფიკაციით ავთვისებიან კიბოდაც აღარ განიხილება, არამედ მას ეწოდება ფარისებრი ჯირკვლის არაინვაზიური ფოლიკულური ნეოპლაზია პაპილარულის მსგავსი ბირთვებით — NIFT-P (რედ. შენიშვნა).

კრიბრიფორმულ-მორულური ვარიანტის დროს შესაძლოა, სახეზე იყოს გენეტიკური სინდრომი — ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი. ასეთ დროს საჭიროა კოლონოსკოპიის წარმოება და გენეტიკური კვლევა APC გენის მუტაციაზე.

მულტიფოკალურ სიმსივნეებს უფრო მეტად ახასიათებთ ოჯახურ სინდრომებთან ასოცირება, ვიდრე უნიფოკალურს.

[B16] რა როლი აქვს პოსტოპერაციულად სტადიის დადგენასა და რისკის სტრატიფიკაციას ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მართვაში?

[B17] პოსტოპერაციულად სტადიის დადგენა

■ რეკომენდაცია 47

AJCC/UICC-ის სტადიის შესაფასებელი სისტემის მეშვეობით სტადიის დადგენა რეკომენდებულია DTC-ის მქონე ყველა პაციენტში, რამდენადაც იგი გამოსადეგია დაავადებით გამოწვეული ავადობის წინასწარ განსაზღვრისთვის. ასევე, მისი გამოყენება საჭიროა კიბოს რეესტრებისთვის.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სტადიის პოსტოპერაციული განსაზღვრა, სხვა სიმსივნეების მსგავსად, აქაც გამოიყენება შემდეგი მიზნებისთვის: (i) პროგნოზული ინფორმაციის მისაღებად, რასაც დიდი მნიშვნელობა აქვს, როდესაც განიხილება დაავადების მეთვალყურეობისა და თერაპიის სტრატეგიები, და (ii) რათა შესაძლებელი იყოს პაციენტის აღწერა რისკის სტრატიფიკაციის მიხედვით, რაც მნიშვნელოვანია ექიმებს შორის კომუნიკაციისთვის, კიბოს რეესტრების შექმნისა და კვლევითი მიზნებისთვის.

დაავადების საწყისი სტადიის ზუსტად განსაზღვრა მოითხოვს რისკის სტრატიფიკაციისთვის საჭირო ყველა შესაბამისი მონაცემის დეტალურ გაანალიზებას, იქნება ეს ინფორმაცია მიღებული პრეოპერაციული ტესტირების დროს, უშუალოდ ოპერაციისას თუ პოსტოპერაციულად დინამიკაში დაკვირვების დროს. ასევე, მნიშვნელოვანია, ხაზი გაესვას იმას, რომ ძალიან ბევრ შემთხვევაში, ქირურგიული მასალის პათოლოგიური კვლევის დასკვნა არ მოიცავს ისეთ კრიტიკულ რისკის ფაქტორებს, როგორებიცაა: სახმო იოგის პრეოპერაციული პარეზი, ექსტრათიროიდული ინვაზიის დიდი ფართობი, ნარჩენი დიდი ქსოვილი ან რეზექციის სისრულე. ამ კრიტიკულად მნიშვნელოვანი ინფორმაციის გარეშე საწყის ეტაპზე რისკის სტრატიფიკაცია, დიდი ალბათობით, იქნება არაზუსტი და პოტენციურად შეცდომაში შემყვანი.

მკურნალობის სათანადო მეთოდების შესახებ კვლევების დასრულებამდე, კლინიკო-პათოლოგიურ რისკის ფაქტორთან და მოლეკულურ მარკერებთან დაკავშირებული რისკის სტრატიფიკაციისთვის საჭირო ინფორმაცია შესაძლებელია, გამოყენებული იყოს, როგორც პროგნოზული ფაქტორი, რომელიც გამოსადეგი იქნება დინამიკაში დაკვირვებისას. აღნიშნული ინფორმაცია დამხმარეა დაავადების მართვის სტრატეგიების შესახებ გადაწყვეტილებების მისაღებად, როგორიცაა, გამომსახველობითი კვლევის ტიპი და სიხშირე და ბიოქიმიური ტესტირება.

[B18] AJCC/UICC TNM კლასიფიკაციით სტადიის დადგენა

სამწუხაროდ, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილობის რისკის განსასაზღვრად შექმნილ დაავადების სტადიის შეფასების არც ერთ სისტემას არ შეუძლია სიკვდილობის რისკის სრულყოფილად პროგნოზირება (5%-30% შესაბამისი მონაცემები PVE 0.05-0.30) (277,501,526,530). მიზეზები თუ რატომ არ შეუძლია რისკის სტრატიფიკაციის სისტემას, ზუსტად განსაზღვროს კონკრეტულ პაციენტში, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილობის რისკი, შეიძლება, დაკავშირებული იყოს სისტემების მიერ სხვა, პოტენციურად მნიშვნელოვან კლინიკო-პათოლოგიურ მახასიათებლებთან ასოცირებული რისკის არაადეკვატურ ინტეგრაციასთან. ეს ფაქტორებია: სპეციფიკური ჰისტოლოგია (ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული კიბო vs ფარისებრი ჯირკვლის დაბალდიფერენცირებული კიბო), მოლეკულური პროფილი, ზომა და შორეული მეტასტაზების მდებარეობა (ფილტვის მეტასტაზები vs ძვლის მეტასტაზები vs მეტასტაზები ტვინში), მეტასტაზების ფუნქციური სტატუსი (RAI-ის შთანთქმის უნარის მქონე vs ^{18}FDG-PET-ის შთანთქმის უნარის მქონე), საწყისი თერაპიის ეფექტიანობა (რეზექციის სისრულე, RAI-ის ეფექტიანობა, გარეგანი სხივური თერაპია თუ სხვა სისტემური თერაპიები). გარდა ამისა, ბოლო დროინდელმა კვლევებმა ეჭვქვეშ დააყენა ასაკის 45 წელი ზღვრულ მაჩვენებლად გამოყენება, რომლის ზევითაც ხდება პაციენტის სტადიის გაზრდა, AJCC/UICC TNM სისტემის მიხედვით (340,531-533).

რამდენადაც სტადიის შეფასების არც ერთი სისტემა არ არის სხვაზე ცალსახად უპირატესი, გარკვეულმა კვლე-

ცხრილი 5. AJCC -ის მეშვიდე გამოცემა / ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კარცინომის TNM კლასიფიკაცია

დეფინიცია			
T0	პირველადი სიმსივნე არ ვლინდება		
T1a	სიმსივნე ≤1 სმ-ისა, ექსტრათირეოიდული გარცელების გარეშე		
T1b	სიმსივნის მაქსიმალური ზომა >1 სმ-ზე, მაგრამ ≤2 სმ-ზე, ექსტრათირეოიდული გარცელების გარეშე		
T2	სიმსივნის მაქსიმალური ზომა >2 სმ-ზე, მაგრამ ≤4 სმ, ექსტრათირეოიდული გარცელების გარეშე		
T3	სიმსივნის მაქსიმალური ზომა >4 სმ-ზე ექსტრათირეოიდული გარცელების გარეშე ან ნებისმიერი ზომის სიმსივნე მინიმალური ექსტრათირეოიდული გავრცელებით (მაგ., ჩაზრდა მკერდ-ფარისების კუნთში ან ფარისებრის ირგვლივმდებარე რბილ ქსოვილში)		
T4a	ნებისმიერი ზომის სიმსივნე, რომელიც ვრცელდება ფარისებრის კაფსულის გარეთ, ჩაზრილია კანქვეშა რბილ ქსოვილში, ხორხში, ტრაქეაში, საყლაპავ მილში ან ხორხის შებრუნებულ ნერვში		
T4b	ნებისმიერი ზომის სიმსივნე, რომელიც ჩაზრდილია ხერხემლისწინა ფასციაში ან შემოსაზღვრავს საძილე არტერიას ან შუასაყრის სისხლძარღვებს		
N0	რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზები არ ვლინდება		
N1a	მეტასტაზები VI დონის ლიმფურ კვანძებში (პრეტრაქეული, პარატრაქეული და ხორხის წინა ლიმფური კვანძები)		
N1b	მეტასტაზები კისრის ლიმფურ კვანძებში უნილატერალურად, ბილატერალურად ან კონტრალატერალურ მხარეს (I, II, III, IV, V დონის ლიმფურ კვანძებში), ან ხახისუკანა ან ზედა შუასაყრის ლიმფურ კვანძებში (VII დონის ლიმფური კვნაძები)		
M0	შორეული მეტასტაზები არ არის		
M1	შორეული მეტასტაზები არის		
პაციენტის ასაკი <45 წელზე დიაგნოსტირებისას			
I	ნებისმიერი T	ნებისმიერი N	M0
II	ნებისმიერი T	ნებისმიერი N	M1
პაციენტის ასაკი ≥45 წელზე დიაგნოსტირებისას			
I	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
II	T2	N0	M0
III	T1a T1b T2 T3 T3	N1a N1a N1a N0 N1a	M0 M0 M0 M0 M0
IV a	T1a T1b T2 T3 T4a T4a T4a	N1b N1b N1b N1b N0 N1a N1b	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0
IV b	T4b	ნებისმიერი N	M0
IV c	ნებისმიერი N	ნებისმიერი N	M1

კლასიფიკაცია გამოყენებულია ამერიკის სიმსივნის გაერთიანებული კომიტეტის (AJCC) ნებართვით, ჩიკაგო, ილინოისი. მასალის თავდაპირველ წყაროს წარმოადგენს ამერიკის სიმსივნის გაერთიანებული კომიტეტის კლასიფიკაციის სახელმძღვანელო, მეშვიდე გამოცემა (1077) გამოქვეყნებული Springer Science და ბიზნეს მედია LLC ის მიერ (http://www.springer.com)

ვებმა აჩვენა, რომ AJCC/UICC TNM სისტემა (ცხრილი 10) და MACIS სისტემა მუდმივად უზრუნველყოფს უფრო მაღალი ხარისხით ცვლადების პრედიქციას, როდესაც მათი გამოყენება ხდება პაციენტთა დიდ კოჰორტებზე (277,501,526–530). და ისინი ვალიდირებულია რეტროსპექტულ კვლევებში და, ასევე, პროსპექტულად კლინიკურ პრაქტიკაში.

ამჟამად, სიკვდილობის რისკის შემაფასებელი არცერთი სისტემა არ მოიცავს მოლეკულური ტესტირების შედეგებს. ეს ყველაფერი შესაძლოა, საჭიროებდეს გადაფასებას, რადგან გამოჩნდა კვლევები, რომლებიც იყენებს მოლეკულურ ტესტირებას, მათ შორის, $BRAF^{V600E}$, TERT და TP53 ან ამ მარკერების კომბინაციას. მაგალითად, ერთ კვლევაში, რომელმაც შეისწავლა DTC-ის 400-ზე მეტი შემთხვევა, TERT მუტაციის არსებობა აღმოჩნდა სიკვდილობის დამოუკიდებელი პროგნოზული ფაქტორი ყველა დიფერენცირებული კიბოსთვის და პაპილარული კარცინომისთვის (საფრთხის თანაფარდობა [HR] 10.35 [95% CL 2.01-53.24]) (154). ეს პოტენციური პროგნოზული მარკერები საკმაოდ იმედისმომცემია, მაგრამ ჯერ კიდევ საჭიროებს დამატებით კვლევას.

[B19] რისკის საწყისი სტრატიფიკაციის რა სისტემა უნდა გამოვიყენოთ, რომ განვსაზღვროთ პერსისტენტული/რეციდიული დაავადების რისკი?

■ რეკომენდაცია 48

(A) ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მქონე იმ პაციენტებში, რომელთა მკურნალობაც მოხდა თირეოიდექტომიით, რეკომენდებულია 2009 წლის ამერიკის თირეოიდული ასოციაციის რისკის სტრატიფიკაციის სისტემის გამოყენება, ამ სისტემის დაავადების რეციდივის განვითარების ან პერსისტენტობის პროგნოზირების კარგი უნარიდან გამომდინარე.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) დამატებით პროგნოზული ღირებულების მქონე მონაცემები, როგორიცაა მაგ., ლიმფური კვანძის დაზიანების ხარისხი, მუტაციის სტატუსი და/ან ფოლიკულური კარცინომის დროს სისხლძარღვებში ინვაზიის ხარისხი, რომლებიც არ შედის 2009 წლის საწყისი რისკის სტრატიფიკაციის სისტემაში, შესაძლოა, დამატებით იყოს გამოყენებული რისკის კიდევ უფრო მეტად დაზუსტებისათვის, როგორც აღწერილია ტექსტში ქვემოთ, საწყისი რისკის შეფასების მოდიფიცირებულ სისტემაში და, ასევე, გამოსახულია სურათზე 4. თუმცა, ამ სპეციფიკური პროგნოზული მახასიათებლების 2009 წლის საწყისი რისკის შეფასების სისტემაში ჩართვის დამატებითი სარგებელი დადგენილი არ არის.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(C) მიუხედავად იმისა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს პოსტოპერაციული რისკის სტრატიფიკაციისთვის მუტაციის სტატუსის დადგენა რუტინულად რეკომენდებული არ არის, BRAF მუტაციას და პოტენციურად სხვა მუტაციებსაც, როგორიცაა მაგალითად, TERT მუტაცია, აქვს პოტენციალი, რომ სხვა კლინიკო-პათოლოგიურ რისკის ფაქტორებთან ერთად მოახდინოს რისკის კიდევ უფრო ზუსტად განსაზღვრა.

(სუსტი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

რამდენადაც, სიკვდილობის რისკის განმსაზღვრელი AJCC/TNM სისტემა ვერ ახდენს რეციდივის რისკის ადეკვატურ პროგნოზირებას ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს (DTC) დროს (536-539), ATA-ის ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს გაიდლაინის 2009 წლის ვერსია გვთავაზობს 3 ეტაპიან, კლინიკო-პათოლოგიური რისკის სტრატიფიკაციის სისტემას, რომლის მიხედვითაც პაციენტები კლასიფიცირდებიან, როგორც რეციდივის განვითარების დაბალი, საშუალო და მაღალი რისკის მქონე ჯგუფი (25). დაბალი რისკის ჯგუფი განისაზღვრა, როგორც ინტრათირეოიდული DTC-ის მქონე პაციენტები, კიბოს ექსტრათირეოიდული გავრცელების, ვასკულარული ინვაზიისა და მეტასტაზების გარეშე. საშუალო რისკის ჯგუფი მოიცავს პაციენტებს მიკროსკოპული ექსტრათირეოიდული გავრცელებით, მეტასტაზებით კისრის ლიმფური კვანძებში, RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე დაავადებას კისერში, ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელის გარეთ, სისხლძარღვებში ინვაზიას, ან სიმსივნის აგრესიულ ჰისტოლოგიურ ქვეჯგუფს. მაღალი რისკის ჯგუფს კი მიეკუთვნებიან პაციენტები, სადაც სახეზე იყო ფართო ექსტრათირეოიდული გავრცელება, სიმსივნის არასრული რეზექცია, შორეული მეტასტაზების არსებობა ან პოსტოპერაციულად შრატის Tg-ის მაღალი დონე (ცხრილი 6).

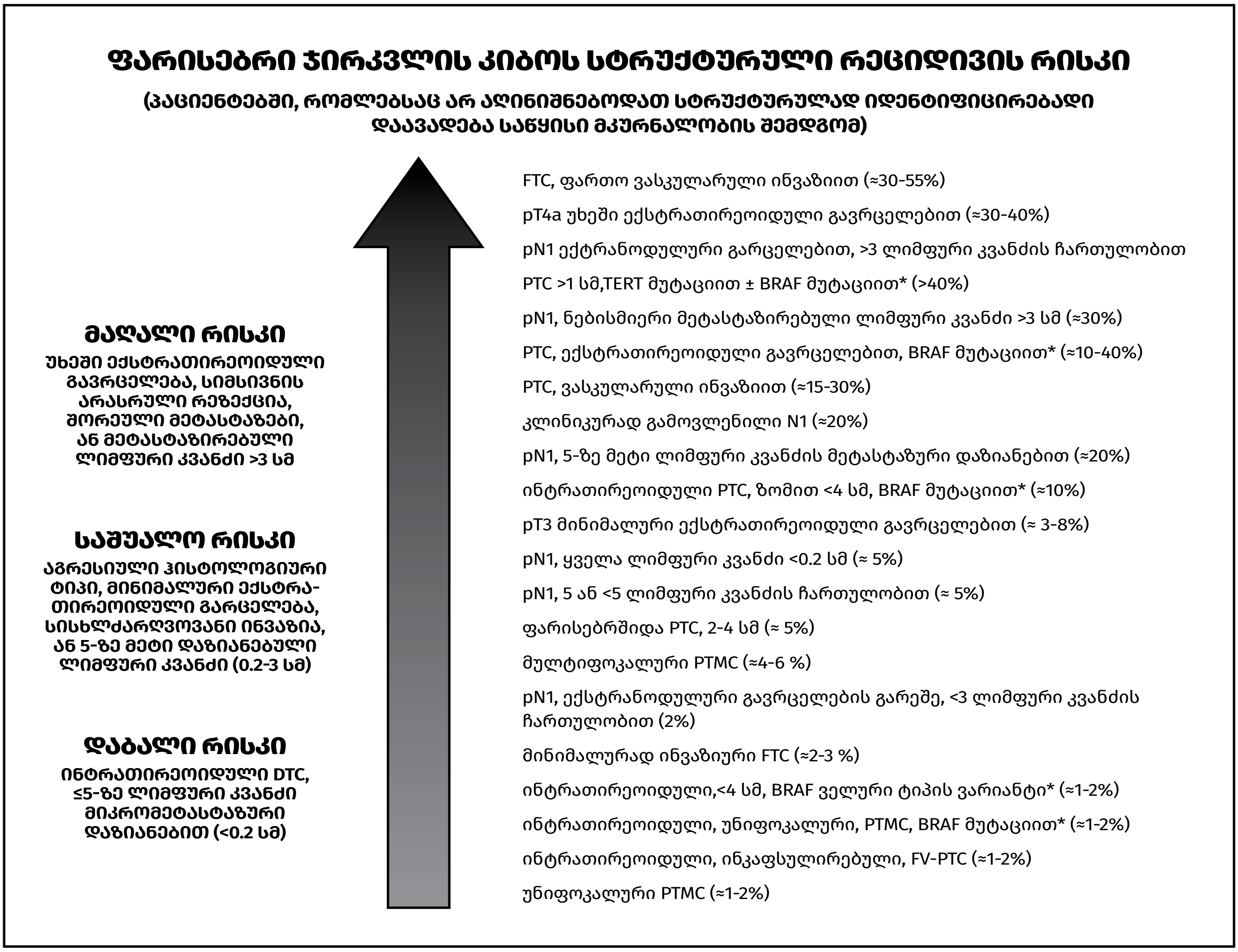
[B20] PTC-ის მქონე პაციენტებში სპეციფიკური კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლების პოტენციური გავლენა რისკის სტრატიფიკაციაზე

თავდაპირველი ფორმულირების მიხედვით, ATA-ის საწყისი რისკის სტრატიფიკაციის სისტემა იყო სამ ნაწილიანი, რომელშიც პაციენტების კლასიფიკაციისთვის მკურნალობის საწყის ეტაპზე არსებული კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლები გამოიყენებოდა. პაციენტთა კლასიფიკაცია ხდებოდა რეციდივის ან პერსისტენტული დაავადების დაბალი, საშუალო და მაღალი რისკის ჯგუფად. თუმცა, როგორც სტადიის განმსაზღვრელი ნებისმიერი სისტემის შემთხვევაში, რისკი შეიძლება, შეიცვალოს ინდივიდუალური პაციენტის სპეციფიურ კლინიკურ მახასიათებლებზე დაყრდნობით (სურათი 4). დამატებით, სამ ნაწილიანი სისტემა კონკრეტულად არ ეხება რეციდივის რისკს, რომელიც დაკავშირებულია DTC-ის სპეციფიკურ ჰისტოლოგიასთან, მულტიფოკალურობასთან, გენოტიპთან, ვასკულარული ინვაზიის გავრცელების მასშტაბთან და, ასევე, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების არსებობასთან.

[B21] $BRAF^{V600E}$ და სხვა მუტაციების პოტენციური გავლენა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული კიბოს რისკის შეფასებაზე

ძალიან დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში (ინტრათირეოიდული უნიფოკალური პაპილარული მიკროკარცინომა <1 სმ) BRAF სტატუსის გავლენა რეციდივის რისკზე მცირეა. მიუხედავად იმისა, რომ BRAF მუტაცია პაპილარული მიკროკარცინომების 30%-67%-შია წარმოდგენილი (152,153,156,566,570-576), ჯამური კლინიკური რეციდივის მაჩვენებელი საკმაოდ დაბალია — 1%-დან 6%-მდე (274,566). მაშასადამე, იმ მონაცემების არარსებობისას,

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020



სურათი 4. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სტრუქტურული რეციდივის რისკი პაციენტებში, პირველადი თერაპიის შემდგომ არაიდენტიფიცირებადი სტრუქტურული დაავადებით. სტუქტურული რეციდივის რისკი, ასოცირებული განსაზღვრულ კლინიკო-პათოლოგიურ მახასიათებლებთან, ნაჩვენები მზარდი პროცენტულობით, ასახავს ATA-ის შეფასებას, რომელიც ეფუძნება გამოქვეყნებულ ლიტერატურას, რომელიც განხილულია ტექსტში. მარცხნივ ნაჩვენებია რისკის სამი კატეგორია, რომელიც შემოთავაზებულია, როგორც მოდიფიცირებული საწყისი რისკის სტრატიფიკაციის სისტემა, რომელიც, ასევე, ახდენს იმის დემონსტრირებას, თუ რისკის შეფასების კანტინიუმმა როგორ იმოქმედა ATA-ის მიერ 2009 წლის საწყისი რისკის სისტემის მოდიფიკაციაზე (იხ. რეკომენდაცია 48).

* მაშინ, როცა კვლევის ჩატარება BRAF და/ან TERT მუტაციის სტატუსზე არ არის რუტინულად რეკომენდებული საწყისი რისკის განსაზღვრისთვის, ATA-მ ეს მონაცემები შეიტანა, რათა დახმარებოდა კლინიცისტებს რისკის განსაზღვრაში, იქ სადაც ამ კვლევების ჩატარება შესაძლებელია.

FTC — ფარისებრის ფოლიკულური კიბო, FV — ფოლიკულური ვარიანტი, LN — ლიმფური კვანძები, PTMC — ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული მიკროკარცინომა, PTC — ფარისებრის პაპილარული კიბო.

რომელიც წარმოგვიდგენს, რომ $BRAF^{V600E}$ მუტაცია ძალიან დაბალი რისკის პაციენტებში დაკავშირებულია სტრუქტურული რეციდივის მატებასთან, ჩვენ $BRAF^{V600E}$ მუტაციის მქონე იმ ინტრათირეოიდული პაპილარული მიკროკარცინომების (T1a, N0, M0) კლასიფიცირება, რომელსაც არ აღენიშნება სხვა საყურადღებო დაზიანება (როგორიცაა, ექსტრათირეოიდული გავრცელება, აგრესიული ჰისტოლოგიური ფორმა, ვასკულარული ინვაზია ან მეტასტაზების არსებობა ლიმფურ კვანძებში), მოვახდინეთ ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკის სიმსივნეებად.

ბოლოდროინდელი მონაცემების თანახმად, მოცემული თირეოიდული კარცინომის აგრესიული ქცევა (კიბოს რეციდივის მაღალი ალბათობის ჩათვლით) ვლინდება, როდესაც მას აქვს ერთზე მეტი ცნობილი ონკოგენური მუტაცია, კერძოდ, BRAF მუტაციის თანაარსებობა TERT-პრომოუტერის, PIK3CA, TP53, ან AKT1-ის მუტაციებთან (155-157,577). PTC-ის დროს, BRAF-მუტაციის 40%-45%-იან სიხშირესთან შედარებით, რამდენიმე მუტაციის მსგავსი კომბინაცია ნანახია უფრო მცირე ფრაქციაში და, მოსალოდნელია, წარმოადგენდეს PTC-ის არაკეთილსაიმედო გამოსავლის მეტად სპეციფიურ მარკერს.

კიბოს რეციდივისა და კიბოსთან ასოცირებული სიკვდილობის მომატებული რისკის სხვა ორ მოლეკულურ მარკერს წარმოადგენს TP53 და TERT მუტაციები. როგორც

ცხრილი 6. ATA-ის 2009 წლის რისკის ჯგუფების სისტემა შემოთავაზებული მოდიფიკაციით

ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკი	ფარისებრის პაპილარული კიბო (ყველა შემდეგი მახასიათებლით) ● ადგილობრივი ან შორეული მეტასტაზების არარსებობა ● წარმონაქმნი მაკროსკოპულად სრულად ამოღებულია ● სიმსივნის ინვაზია ლოკო-რეგიონულ ქსოვილში ან სტრუქტურებში არ აღინიშნება ● სიმსივნეს არ აქვს აგრესიული ჰისტოლოგიური ტიპი (მაგ., მაღალუჯრედული, ლურსმნისებრუჯრედული, ცილინდრულუჯრედული ვარინტი) ● თუ მკურნალობის შემდგომ მთელი სხეულის სკანირებისას ^{131}I-ით, არ ფიქსირდება RAI-ის ჩართვა ფარისებრგარე მეტასტაზური უბნის მიერ ● არ არის ვასკულარული ინვაზია ● კლინიკური N0 ან 5-ზე ნაკლები ან ტოლი N1 ლიმფური კვანძების მიკრომეტასტაზური დაზიანება (<0.2 სმ მაქსიმალური დიაბეტით)[a] ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული კიბოს ინტრათირეოიდული, ინკაფსულირებული ფოლიკულური ვარიანტი[a] ინტრათირეოიდული, ფარისებრი ჯირკვლის კარგად დიფერენცირებული ფოლიკულური კიბო კაფსულაში ჩაზრდით და მინიმალური (<4 კერა) ვასკულარული ინვაზიით ან მის გარეშე[a] ინტრათირეოიდული, პაპილარული მიკროკარცინომა, უნიფოკალური ან მულტიფოკალური, მათ შორის BRAF^{V600E} მუტაციით (თუ სტატუსი ცნობილია)[a]
ATA-ის მიხედვით საშუალო რისკი	სიმსივნის მიკროსკოპული ინვაზია ფარისებრირგვლივ რბილ ქსოვილში მკურნალობის შემდგომ მთელი სხეულის RAI-ით სკანირებაზე RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე მეტასტაზების არსებობა კისრის მიდამოში აგრესიული ჰისტოლოგიური ტიპი (მაგ: მაღალუჯრედული, ლურსმისებურუჯრედული (ჰობნეილ), ცილინდრულუჯრედული კარცინომა) ფარისებრის პაპილარული კარცინომა ვასკულარული ინვაზიით კლინიკურად N1 ან 5-ზე მეტი პათოლოგიური N1 ლიმფური კვანძი, ყველა <3 სმ-ზე მაქსიმალური დიამეტრით[a] მულტიფოკალური პაპილარული მიკროკარცინომა ექსტრათაიროიდული გავრცელებით (ETE) და BRAFV^{600E} მუტაციით (თუ სტატუსი ცნობილია)[a]
ATA-ის მიხედვით მაღალი რისკი	სიმსივნის მაკროსკოპული ინვაზია ფარისებირგვლივ რბილ ქსოვილში (ექსტრათირეოიდული გავრცელება) სიმსივნის არასრული რეზექცია შორეული მეტასტაზები პოსტოპერაციული თირეოგლობულინის დონე, რომელიც მიუთითებს შორეული მეტასტაზების არსებობაზე პათოლოგიური N1 ნებისმიერი ლიმფური კვანძით >3 სმ-ზე მაქსიმალური დიამეტრით[a] ფარისებრის ფოლიკულური კიბო ფართო ვასკულარული ინვაზიით (ვასკულარული ინვაზიის 4-ზე მეტი კერა)[a]

[a] შემოთავაზებული მოდიფიკაციები არ არის წარმოდგენილი 2009 წლის რისკის განმსაზღვრელ საწყის სისტემაში. გთხოვთ, იხილოთ სექციები [B19]–[B23] და რეკომენაცია 48B.

ცნობილია, TP53 მუტაციები, ძირითადად, ვითარდება ფარისებრი ჯირკვლის დაბალდიფერენცირებული და ანაპლასტიკური კიბოს დროს.

საბოლოოდ, აღნიშნული კვლევებით აღმოჩნდა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში TERT-პრომოუტერის მუტაციები წარმოადგენს უფრო არაკეთილსაიმედო გამოსავლის პრედიქტორს. TERT მუტაციები ნანახია PTC-ის შემთხვევათა 7%-22%-ში და FTC-ის შემთხვ ევათა 14%-17%-ში, თუმცა, მნიშვნელოვნად მაღალი გავრცელებით ვლინდება ფარისებრი ჯირკვლის დედიფერენცირებული კიბოს შემთხვევებში (154,579-581). გარდა ამისა, ერთი კიბოს დროს TERT მუტაციისა და BRAF მუტაციის კომბინაცია დაკავშირებულია სტრუქტურული დაავადების რეციდივის განვითარების მაღალ რისკთან (155). აღნიშნული შედეგები, იმის მიუხედავად, რომ ისინი სხვა კვლევებით ჯერ კიდევ დადასტურების სტადიაშია, გვთავაზობს, რომ ეს მოლეკულური მარკერები, ერთად ან ცალ-ცალკე, შესაძლოა, დაგვეხმაროს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს რისკის სტრატიფიკაციაში და მოახდინოს რისკების მნიშვნელოვნად ზუსტი შეფასება, ვიდრე ეს ხდება ცალკე აღებული BRAF მუტაციის სტატუსის განხილვით.

[B22] შრატის Tg-ის პოტენციური გავლენა რისკის შეფასებაზე

რამდენიმე კვლევამ აჩვენა შრატის Tg-ის განსაზღვრის კლინიკური სარგებელი (TSH-ით სტიმულირებული ან არასტიმულირებული) სრული თირეოიდექტომიის ჩატარებიდან რამდენიმე კვირის შემდეგ (პოსტოპერაციული Tg) და RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციამდე, როგორც დამხმარე საშუალება რისკის საწყისი სტატიფიცირებისა და ადიუვანტური თერაპიის გამოყენების შესახებ გადაწყვეტილების მიღებაში (იხ. რეკომენდაცია 50B და 50C). იხილეთ სექცია [C6] Tg-ის დონის შესახებ დისკუსიისთვის.

[B23] ATA-ის 2009 წლის საწყისი რისკის შესაფასებელი სისტემისთვის შემოთავაზებული მოდიფიკაციები

მიუხედავად იმისა, რომ რისკის სტრატიფიკაციის 2009 წლის მოდელი ნამდვილად წარმოადგენს ღირებულ

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

ცხრილი 7. ამერიკის თირეოიდული ასოციაციის რისკის განმსაზღვრელი სისტემა: კლინიკური გამოსავალი ტოტალური თირეოიდექტომიის და რადიაქტიური იოდით ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის ან ადიუვანტური თერაპიის შემდგომ

ATA-ის მიხედვით რისკის კატეგორია	კვლევა	NED, %	ბიოქიმიური არასრულყოფილი, %[b]	სტრუქტურული არასრულყოფილი, %[c]
დაბალი	Tuttle et al. (538) Castagna et al. (542) Vaisman et al. (539) Pitoia et al. (543)	86 91 88 78	11 ND[a] 10 15	3 ND[a] 2 7
საშუალო[a]	Tuttle et al. (538) Vaisman et al. (539) Pitoia et al. (543)	57 63 52	22 16 14	21 21 34
მაღალი	Tuttle et al. (538) Vaisman et al. (539) Pitoia et al. (543)	14 16 31	14 12 13	72 72 56

[a] რადგან ATA-ის მიხედვით საშუალო და მაღალი რისკის ჯგუფები Castagna et al.-ის კვლევაში გაერთიანდა, როგორც ერთი „მაღალი რისკი"-ის ჯგუფი (542), რისკი მიმდინარე და რეციდიული დაავადებისთვის ამ ქვეჯგუფებისთვის არ არის წარმოდგენილი

[b] პაციენტების თანაფარდობა ბიოქიმიურად არასრულყოფილი პასუხით. განმარტება: სუპრესირებული Tg >1 ნგ/მლ, სტიმულირებული Tg >10 ნგ/მლ, ან მზარდი ანტი-Tg ანტისხეულების დონე სტრუქტურული დაავადების არარსებობის ფონზე

[c] პაციენტების პროპორცია სტრუქტურული დაავადების მიმდინარე და რეციდიული ფორმით. განმარტება: სტრუქტურული დაავადება არის ან ბიოფსიით დადასტურებული, ან მაღალი საეჭვოობის წარმონაქმნი შრატში Tg-ის მომატებით ან მის გარეშე.

ND — არ არის გარკვეული; NED — რემისია

ხელსაწყოს რისკის საწყისი შეფასებისთვის PTC-ის მქონე პაციენტებისთვის, იმისათვის რომ უკეთ მოხდეს რისკის სტრატიფიკაცია, საჭიროა ლიმფური კვანძების ჩართულობის მასშტაბის, მუტაციური სტატუსის და სპეციფიკური FTC-ის ჰისტოლოგიური სურათის გათვალისწინება. ამ ახლებური ხედვის დანერგვისთვის აუცილებელია არსებულ სისტემაში ცვლილებების შეტანა.

[B24] რეციდივის რისკი, როგორც რისკის კანტინიუმი

ATA-ის რისკის საწყისი სტრატიფიკაციის სისტემა წარმოადგენს რეციდივის რისკის პროგნოზირების ღირებულ და მნიშვნელოვან საშუალებას. დამატებითი სარგებელის მიღება შესაძლებელია იმ ფაქტის გათვალისწინების შემთხვევაში, რომ სტრუქტურული დაავადების რეციდივის რისკი წარმოადგენს განგრძობით პროცესს, ერთგვარ კანტინიუმს, რომელიც მერყეობს <1%-დან დაბალი რისკი მქონე პაციენტში, >50%-მდე მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში (იხ. სურათი 4).

მაშასადამე, ინდივიდუალური მართვის რეკომენდაციები უნდა ეყრდნობოდეს არა მხოლოდ რეციდივის რისკის კატეგორიას, არამედ რისკის უფრო ინდივიდუალურ შეფასებას, რომელშიც ATA-ის სისტემის მიხედვით დაბალი და საშუალო რისკის კატეგორიების დახასიათება შესაძლებელია კლინიკურ და პათოლოგიურ მახასიათებლებზე დაყრდნობით, როგორიცაა პირველადი სიმსივის ზომა, რაოდენობა და ლოკო-რეგიონურ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზური კერის ზომა (ასევე, ექსტრათირეოიდული გავრცელება), სპეციფიური ჰისტოლოგიური ვარიანტი, ვასკულარული ინვაზია, ექსტრათირეოიდული გავრცელების მასშტაბი ან სხვა პოტენციურად მნიშვნელოვანი ფაქტორები.

[B25] როგორ უნდა მოხდეს რისკის საწყისი მაჩვენებლის მოდიფიციება დროთა განმავლობაში?

■ რეკომენდაცია 49

საწყის ეტაპზე შეფასებული რეციდივის რისკი მუდმივად უნდა მოდიფიცირდეს დინამიკაში პაციენტის შეფასებისას, რამდენადაც რეციდივის რისკი და დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობის მაჩვენებლი შეიძლება, შეიცვალოს დროთა განმავლობაში, დაავადების ბუნებრივი მიმდინარეობისა და მკურნალობაზე საპასუხო რეაქციის მიხედვით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

მიუხედავად იმისა, რომ დაავადების საწყისი სტადიის დადგენის სისტემა შეიძლება, ინფორმაციული იყოს თერაპიული და ადრეული დიაგნოსტიკური სტრატეგიების შესახებ გადაწყვეტილებების მისაღებად, საჭიროა, არსებობდეს რისკის სტრატიფიკაციის სისტემა, რომელიც მოიცავს თერაპიაზე ინდივიდუალურ პასუხს რეალურ დროში. უნდა არსებობდეს რისკის სტრატიფიკაციის დინამიური სქემა, რომელიც უზრუნველყოფს მიმდინარე მართვისადმი ინდივიდუალურ მიდგომას (582,583).

ერთ-ერთი შემოთავაზებული მიდგომაა, დაავადების საწყისი სტადიის დადგენის სისტემიდან მიღებული მაჩვენებლების გამოყენება იმისთვის, რომ მოხდეს საწყისი მართვის რეკომენდაციების განსაზღვრა და შემდეგ, დინამიკაში დაკვირვების დროს თერაპიაზე პასუხისას მიღებული მონაცემების გამოყენება, რათა მოხდეს საწყისი რისკის მაჩვენებლის მოდიფიცირება მიმდინარე, დინამიური პროცესის დროს (584).

ცხრილი 8. ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მქონე პაციენტებში ტოტალური თირეოიდექტომიისა და რადიაქტიური იოდით ფარისებრის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის შემდეგ მკურნალობის შედეგების რეკლასიფიკაციის კლინიკური მნიშვნელობა

კატეგორია	განმარტება[a]	კლინიკური გამოსავალი	მართვაზე გავლენა
საუკეთესო შედეგი	გამომსახველობით კვლევებზე ცვლილებები არ არის *და ხომელიმე:* სუპრესირებული Tg <0.2 ნგ/მლ[b] **ან** TSH სტიმულირებული Tg <1 ნგ/მლ[b]	1-4% რეციდივი;[c] <1% დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობა[c]	მკურნალობის საუკეთესო შედეგი განაპირობებს მკურნალობის შემდგომი დაკვირვების ინტენსივობის და სიხშირის ადრეულ შემცირებას და TSH-ის სუპრესიის ხარისხის შემცირებას
ბიოქიმიურად არასრულყოფილი შედეგი	გამომსახველობით კვლევებზე ცვლილებები არ არის *და* სუპრესირებული Tg ≥1 ნგ/მლ[b] **ან** სტიმულირებული Tg ≥10 ნგ/მლ[b] **ან** მზარდი ანტი-Tg ანტისხეულების დონე	სულ მცირე 30%-ის სპონტანური გადასვლა სრულ რემისიაში; 20% აღწევს სრულ რემისიას დამატებითი მკურნალობით;[a] 20%-ს უვითარდება სტრუქტურული დაავადება;[a] <1% დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობა[a]	თუ შედეგი ასოცირებულია Tg-ის სტაბილურ ან შემცირებულ დონესთან, ბიოქიმიურად არასრული პასუხი საჭიროებს განგრძობით დაკვირვებას TSH-ის სუპრესიით უმეტეს პაციენტებში. მზარდი Tg ან ანტი-Tg ანტისხეულების დონე მოითხოვს დამატებით გამოკვლევებს და პოტენციურად დამატებით მკურნალობას.
სტრუქტურულად არასრულყოფილი შედეგი	სტრუქტურულად ან ფუნქციურად დადასტურებული დაავადება Tg-ის ნებისმიერი მაჩვენებლით, ანტი-Tg ანტისხეულების არსებობით ან მის გარეშე	50-85% შემთხვევაში დაავადება პერსისტირებს მიუხედავად დამატებითი მკურნალობისა;[e] დაავადება სპეციფიკური სიკვილობის სიხშირე >11%-ზე — ლოკო-რეგიონული მეტასტაზებით და 50% — სტრუქტურული შორეული მეტასტაზებით[a]	დაავადების სტრუქტურულად არასრულყოფილი შედეგი საჭიროებს დამატებით მკურნალობას ან შემდგომ დაკვირვებას მრავლობით კლინიკო-პათოლოგიურ ფაქტორებზე დაყრდნობით, როგორიცაა: ზომა, მდებარეობა, ზრდის ტემპი, RAI-ის ჩართვის უნარი, [18]FDG-ის ჩართვის უნარი და სტრუქტურული ცვლილების ბიოფსიით დადასტურებული მეტასტაზური ცვლილებები
განუსაზღვრელი შედეგი	არასპეციფიური რადიოლოგიური მახასიათებლები; RAI-ით სკანირებით ფარისებრის სარეცელში სუსტი ჩართვა არატიმულირებული განსაზღვრადი Tg, მაგრამ <1 ნგ/მლ; სტიმულირებული განსაზღვრადი Tg, მაგრამ <10 ნგ/მლ; **ან** ანტი-Tg ატისხეულები სტაბილური ან კლებადი ტიტრი სტრუქტურული ან ფუნქციური დაავადების არასებობის დროს	15-20%-თან აღინიშნება სტრუქტურული დაავადება დაკვირვების მომენტში; პაციენტების დარჩენილ ნაწილთან სტრუქტურული ცვლილებები სტაბილურია ან დროთა განმავლობაში ქრება;[a] <1% დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობა	მკურნალობის განუსაზღვრელი შედეგი მოითხოვს მუდმივ დაკვირვებას სერიული რადიოლოგიური გამოკვლევებით არასპეციფიურ კვანძებზე და, ასევე, შრატის Tg-ის მონიტორინგს. არასპეციფიური ცვლილებები, რომლებიც გახდება საეჭვო დროთა განმავლობაში, შესაძლებელია შემდგომ შეფასებული იყოს დამატებითი გამოკვლევებით ან ბიოფსიით

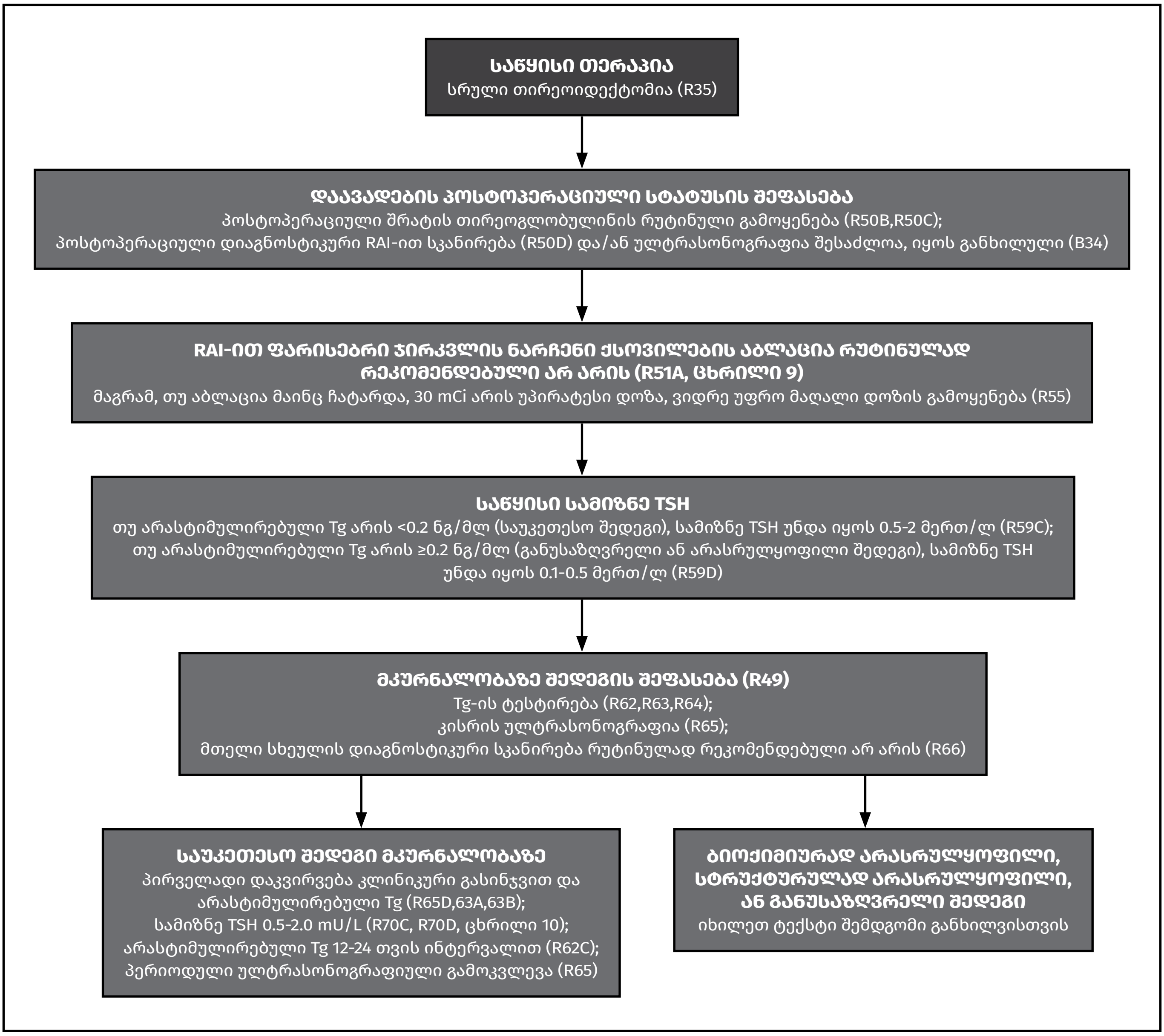
NED განსაზღვრავს პაციენტებს, რომლებსაც არ აღინიშნებათ დაავადების არსებობა საბოლოო კვლევისას (იგივე რემისია).
[a] რეფერენსი (538,539);
[b] ანტი-Tg ანტისხეულების არარსებობის დროს;
[c] რეფერენსი (538,539,542,586-593,595-601,1078);
[d] რეფერენსი (598,599,617-621);
[e] რეფერენსი (328,607,626,627,898).

მრავალმა კვლევამ აჩვენა, რომ ბევრი პაციენტი, რომელიც დაავადების საწყისი ეტაპზე რისკის სტრატიფიკაციის სისტემის გამოყენებით მოხვდა რეციდივის საშუალო და მაღალი რისკის ჯგუფში, საწყის თერაპიაზე საუკეთესო შედეგის არსებობის გამო გადაკლასიფიცირდა რეციდივის დაბალი რისკის მქონე პაციენტად (538,539,542,586-601).

[B26] შემოთავაზებული ტერმინოლოგია თერაპიაზე პასუხების კლასიფიკაციისთვის და კლინიკური შედეგები

დინამიკაში დაკვირვებისას აღმოჩენილი ყველა კლინიკური, ბიოქიმიური, გამომსახველობითი (სტრუქტურული და ფუნქციური) და ციტოპათოლოგიური მახასიათებელი

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.



სურათი 5. **კლინიკური გადაწყვეტილების მიღება და სტრატეგიის განმსაზღვრელი რეკომენდაციები ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკის DTC-ის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ სრული თირეოიდექტომია.**

გამოყენებული უნდა იყოს პაციენტის სტატუსის ხელახალი განსაზღვრისთვის და თერაპიაზე ინდივიდუალური პასუხის შესაფასებლად (538,582). რუტინულ კლინიკურ პრაქტიკაში ამ სპეციფიკური სისტემის დანერგვას თან ახლავს პოტენციური სირთულეები, როგორიცაა, პაციენტების კონკრეტულ ქვეჯგუფებში ვალიდაციის არარსებობა (როგორიცა პაციენტები, რომლებსაც ჩატარებული აქვთ არასრული თირეოიდექტომია ან არ აქვთ ჩატარებული RAI-ით თერაპია), ამ სისტემის კლინიკაში გამოყენების შესახებ გამოქვეყნებული პროსპექტული მონაცემების სიმწირე და ზოგიერთი შეუთავსებლობა სხვა ავტორებთან, Tg-ის ცვალებადი დონე.

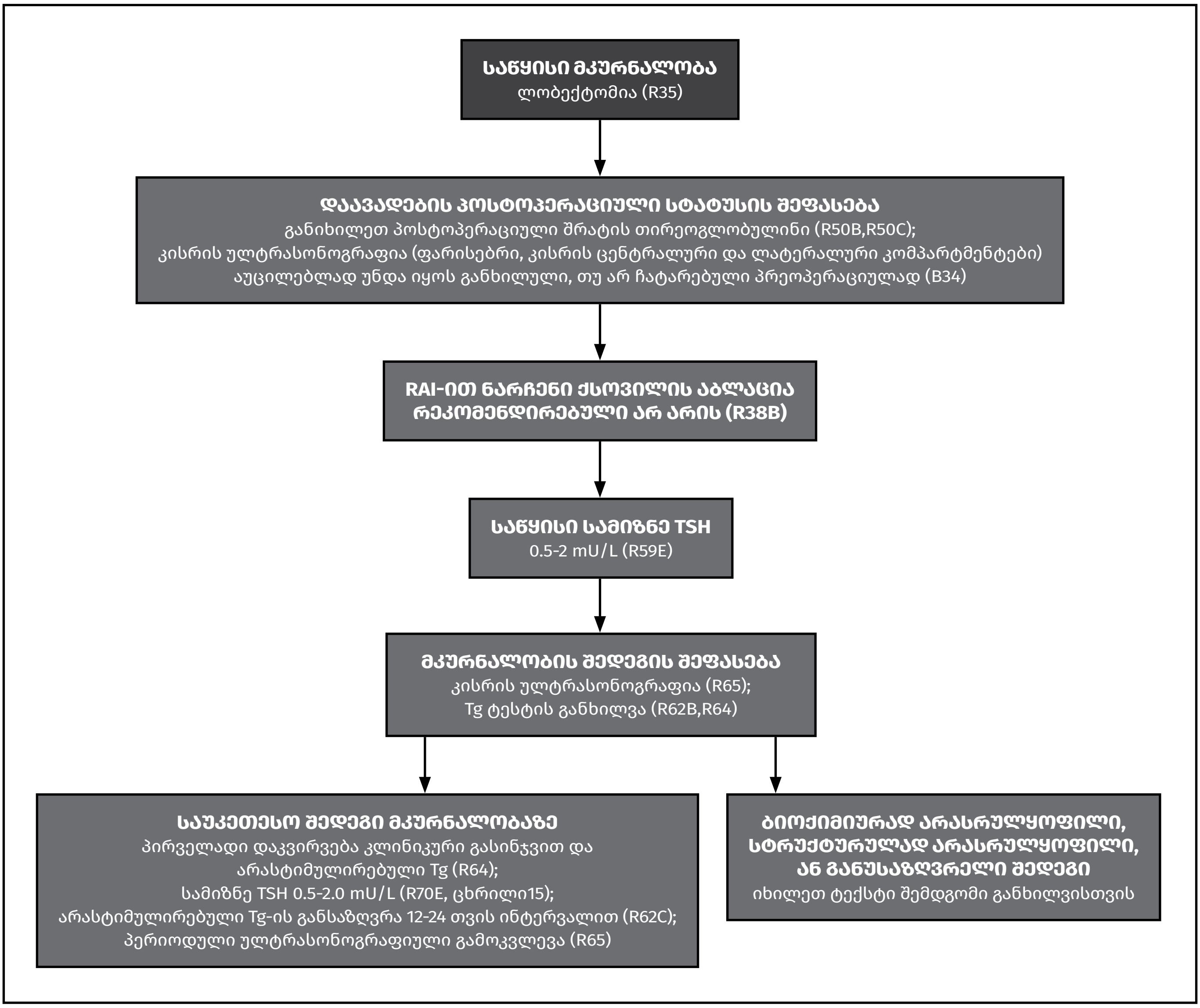
თერაპიაზე პასუხის ანუ შედეგის შეფასების კონცეფცია და საწყისი ვალიდაცია, რომელიც წარმოდგენილია აქ ოთხი კატეგორიის სახით აღწერილია Tuttle et al.-ის მიერ და მოდიფიცირებულია Vaismman et al.-ის მიერ (328). ეს კლინიკური შედეგები საუკეთესოდ აღწერს პირველადი თერაპიის საპასუხო რეაქციას პირველი ორი წლის განმავლობაში დინამიკაში დაკვირვების დროს (538,582), თუმცა, ახლა ისინი გამოიყენება კლინიკური სტატუსის აღსაწერად დინამიკაში დაკვირვების ნებისმიერ ეტაპზე.

საუკეთესო შედეგი: არ არსებობს დაავადების კლინიკური, ბიოქიმიური თუ სტუქტურული მტკიცებულება.

ბიოქიმიურად არასრულყოფილი შედეგი: დარღვეული Tg ან მზარდი ანტი-Tg ანტისხეულები ლოკალიზებული დაავადების არ არსებობის დროს. იხილეთ სექცია [C6] Tg-ის დონის განხილვისთვის.

სტრუქტურულად არასრულყოფილი შედეგი: პერსისტენტული ან ახლად იდენტიფიცირებული ლოკო-რეგიონული ან შორეული მეტასტაზები.

განუსაზღვრელი შედეგი: არასპეციფიკური, ბიოქიმიური თუ სტრუქტურული მახასიათებლები, რომელთა ზუსტად კლასიფიკაცია ვერ ხერხდება კეთილთვისებიან ან



სურათი 6. კლინიკური გადაწყვეტილების მიღება და სტრატეგიის განმსაზღვრელი რეკომენდაციები ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკის DTC-ის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ტატოლურ თირეოიდექტომიაზე ნაკლები ჩარევა (ლობექტომია ან ლობექტომია ისთმუსექტომიით)

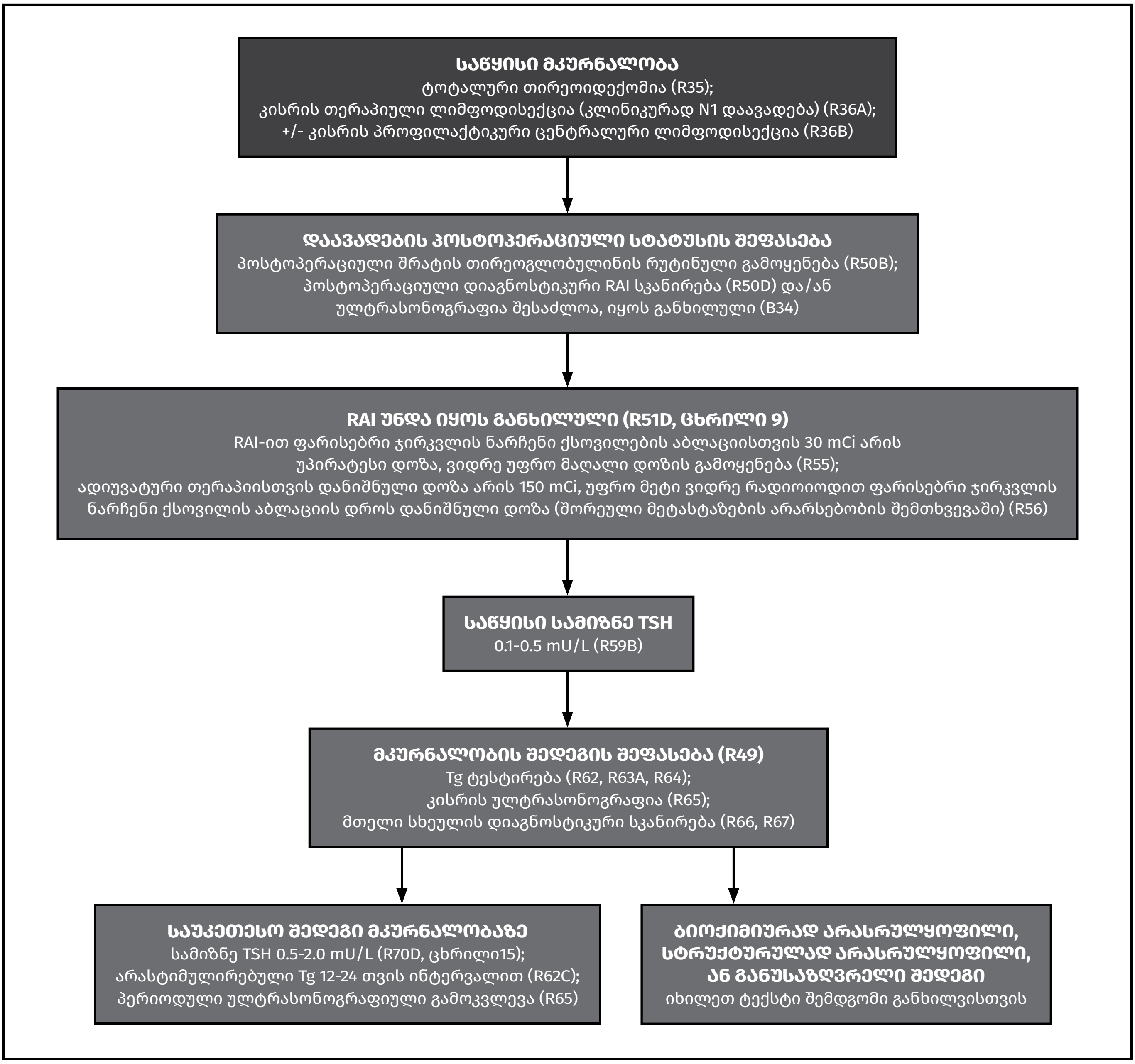
ავთვისებიან პროცესად. მაგ., პაციენტები სტაბილური ან კლებადი ანტი-Tg ანტისხეულებით, დაავადების სტუქტურული მტკიცებულების არარსებობის დროს.

[B27] საუკეთესო შედეგი: საწყისი თერაპიის შემდეგ არ არსებობს დაავადების არსებობის არანაირი კლინიკური, ბიოქიმიური და სტრუქტურული მტკიცებულება ანუ რემისია (NED)

ამ პაციენტებს არ აღმოაჩნდათ დაავადების არანაირი კლინიკური, ბიოქიმიური თუ სტრუქტურული მტკიცებულება, რისკის შესაბამისი შემდგომი კვლევების დროს (ცხრილი 8). სრული თირეოიდექტომიისა და RAI-ით თერაპიის ჩატარების შემთხვევაში, საუკეთესო შედეგი განისაზღვრება, როგორც TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონე <1 ნგ/მლ, დაავადების სტრუქტურული და ფუნქციური მტკიცებულების გარეშე (და ანტი-Tg ანტისხეულების არ არსებობისას) (538,539,542.586-601). ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში საწყის თერაპიაზე საუკეთესო შედეგი მიიღწევა 86%-91% შემთხვევაში, ATA-ის მიხედვით საშუალო რისკის მქონე პაციენტებში — 57%-63%-ში და მაღალი რისკის პაციენტებში — 14%-15%-ში (538,539,542).

საჭიროა, ჩატარდეს დამატებითი კვლევები იმისათვის, რომ განისაზღვროს Tg-ის ზუსტი ზღვრული დონე, რათა შესაძლებელი იყოს, შეფასდეს თერაპიაზე საუკეთესო შედეგი პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ სრული თირეოიდექტომია RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციით ან მის გარეშე. გარდა იმისა, რომ უნდა დადგინდეს რეციდივის ძალიან დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში კლინიკურად რამდენად ღირებულია TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის მაჩვენებლის განსაზღვრა, საჭიროა, განისაზღვროს Tg-ის ზღვრული მაჩვენებელი იმ პაციენტებისთვის, რომელთა პირველადი მკურნალობა იყო ფარისებრის ლობექტომია ან სრული თირეოიდექტომია RAI-ით აბლაციის გარეშე.

რომ შევაჯამოთ, როგორც კი პაციენტი თერაპიაზე მიაღწევს საუკეთესო შედეგს, რეციდივის რისკის საწყისი



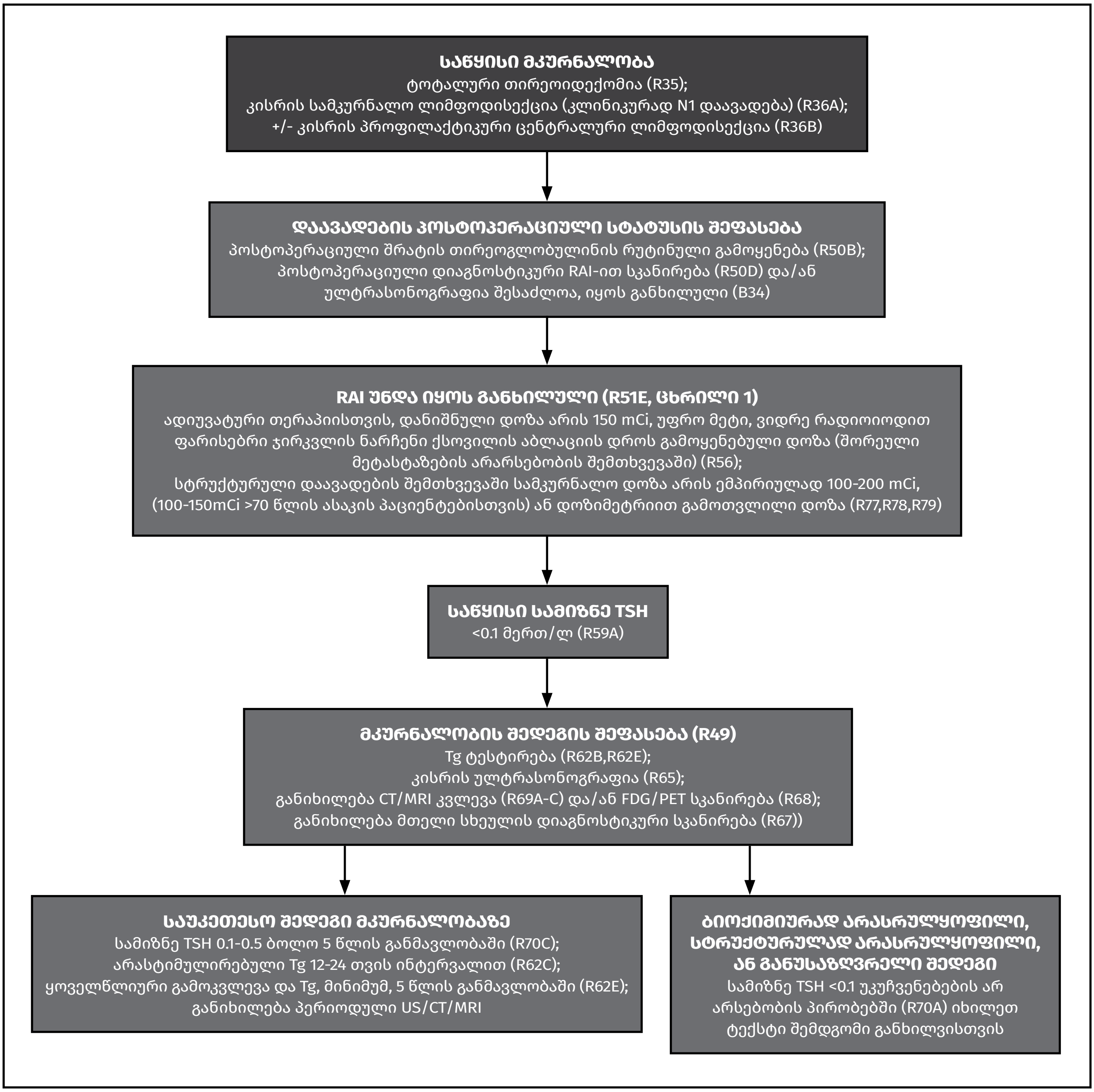
სურათი 7. **კლინიკური გადაწყვეტილების მიღება და სტრატეგიის განმსაზღვრელი რეკომენდაციები ATA-ის საშუალო რისკის DTC-ის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ტოტალური თირეოიდექტომია**

მაჩვენებელი უნდა შეიცვალოს და პაციენტი გადაკლასიფიცირდეს რეციდივის ძალიან დაბალი რისკის ჯგუფში. ასეთი რეკლასიფიცირება შესაძლებელია, მოხდეს საწყისი თერაპიიდან რამდენიმე კვირის (ან რამდენიმე თვის) შემდეგ და მოქმედია DTC-ის მქონე ყველა პაციენტისთვის, რომელიც ATA-ის რეციდივის რისკის მიხედვით თავდაპირველად კლასიფიცირდებოდნენ როგორც, დაბალი და საშუალო რისკის მქონე და ეს, ასევე, ეხება გარკვეულ მაღალი რისკის პაციენტებს, რომლებსაც თერაპიაზე საუკეთესო შედეგი დაუფიქსირდათ. შესაფერის რეკლასიფიკაციას საუკეთესო შედეგის კატეგორიაში რეციდივის ძალიან დაბალი რისკით, უნდა მოყვეს დიაგნოსტიკური მეთვალყურეობის პროცედურებისა და მკურნალობის ინტენსივობის ხელახალი შეფასება, როგორც ეს არის განხილული ამ კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინის სექციებში [C4-13C] (სურათი 5-8).

[B28] ბიოქიმიური არასრულყოფილი შედეგი: გულისხმობს Tg-ის დარღვეულ მაჩვენებელს ლოკალიზებული დაავადების არ არსებობის პირობებში

ასეთ პაციენტებს სუპრესირებული და/ან სტიმულირებული Tg-ის შეუსაბამოდ მაღალი დონე, ან მზარდი ანტი-Tg ანტისხეულების ტიტრი აქვთ დაავადების სტრუქტურული მტკიცებულების გარეშე. (ცხრილი 8).

იხილეთ სექცია [C6] Tg-ის დონის შესახებ დისკუსიისთვის. არასტიმულირებული Tg-ის დონე >1 ნგ/მლ ან TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონე >10 ნგ/მლ, ითვლება თერაპიაზე არასრულყოფილი ბიოქიმიური შედეგის განმსაზღვრელ კრიტერიუმად, პაციენტებში, რომლებსაც ჩატარებული აქვთ სრული თირეოიდექტომია და RAI-ით აბლაციური თერაპია (538,539,542).



სურათი 8. კლინიკური გადაწყვეტილების მიღება და სტრატეგიის განმსაზღვრელი რეკომენდაციები ATA-ის მაღალი რისკის DTC-ის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ სრული თირეოიდექტომია და არ აქვთ ნარჩენი დაავადება კისერში

ბიოქიმიურად არასრულყოფილი შედეგი არ არის იშვიათი და გვხვდება ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკის პაციენტების 11%-19%-სა და ATA-ის მიხედვით საშუალო რისკის პაციენტების 21-22%-ში და მაღალი რისკის პაციენტების 16%-18%-ში (538,539).

კლინიკური გამოსავალი ასეთ პაციენტებში, როგორც წესი, არის საკმაოდ კარგი, აქედან 56%-68% კლასიფიცირდება, როგორც რემისიაში მყოფი პაციენტები დინამიკაში საბოლოო დაკვირვების დროს, ხოლო 19%-27%-თან სახეზეა მუდმივად დარღვეული Tg-ის დონე შესაბამისი სტრუქტურული ცვლილებების გარეშე. პაციენტთა მხოლოდ 8%-17%-ს უვითარდება სტუქტურული დაავადება დინამიკაში 5-10 წლიანი დაკვირვების პერიოდის განმავლობაში (568,569,607). 10 წლის მანძილზე დინამიკაში დაკვირვების განმავლობაში, პაციენტებში, ბიოქიმიურად არასრულყოფილი პასუხით, არ დაფიქსირებულა სიკვდილობის შემთხვევები (539,607).

რომ შევაჯამოთ, ბიოქიმიურად არასრულყოფილი პასუხი გვხდება DTC-ის პაციენტების დაახლოებით 15%-20%-ში. საბედნიეროდ, დინამიკაში დაკვირვების ბოლო ეტაპზე, ასეთი პაციენტების უმეტესობა, საბოლოოდ, რეკლასიფიცირდება, როგორც დაავადებისგან თავისუფალი, ხშირად დამატებითი RAI-ით თერაპიისა და ქირურგიული მკურნალობის გარეშე.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

ცხრილი 9. ამერიკის თირეოიდული ასოციაციის რისკის განმსაზღვრელი სისტემის მახასიათებლები და AJCC/TNM სტადიის სისტემა, რაც შესაძლოა, გავლენას ახდენდეს პოსტოპერაციული რადიოიოდით მკურნალობის გადაწყვეტაზე

ATA-ის მიხედვით რისკის კატეგორია (TNM)	აღწერა	მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ RAI აუმჯობესებს დაავადება სპეციფიკურ გამოჯანმრთელებას?	მტკიცებულება, რომელიც განსაზღვრავს დაავადებისგან თავისუფალ პერიოდს?	პოსტოპერაციულად RAI ნაჩვენებია?
დაბალი რისკი T1a N0, Nx M0, Mx	სიმსივნის ზომა ≤1 სმ, (უნი- ან მულტიფოკალური)	არა	არა	არა
დაბალი რისკი T1b, T2 N0, Nx M0, Mx	სიმსივნის ზომა >1-4 სმ	არა	ობზერვაციული მონაცემები კონფლიქტურია	**რუტინულად არა**[b] — შესაძლოა, განხილული იყოს პაციენტებისთვის აგრესიული ჰისტოლოგიური ვარიანტით ან ვასკულარული ინვაზიით (ATA-ის მიხედვით საშუალო რისკი)
დაბალიდან საშუალო რისკი T3 N0, Nx M0, Mx	სიმსივნის საშუალო ზომა >4 სმ	მონაცემები კონფლიქტურია	ობზერვაციული მონაცემები კონფლიქტურია	**განიხილეთ**[b] — საჭიროა, განხილულ იქნას სხვა საზიანო მახასიათებლები. ასაკის მატება შესაძლოა, განსაზღვრავდეს RAI-ის განმოყენების ჩვენებას ზოგიერთ შემთხვევაში, თუმცა, სპეციფიკური ასაკი ან სიმსივნის ზომა არ არის ბოლომდე ცნობილი.[a]
დაბალიდან საშუალო რისკი T3 N0, Nx M0, Mx	მიკროსკოპული ექსტრათირეოიდული გავრცელება, სიმსივნის ნებისმიერი ზომა	არა	ობზერვაციული მონაცემები კონფლიქტურია	**განიხილეთ**[b] — ზოგადად, განსაზღვრა ხდება რეციდივის რისკის საფუძველზე. უფრო მცირე ზომის სიმსივნე მიკროსკოპული ექსტრათირეოიდული გავრცელებით შესაძლოა, არც საჭიროებდეს RAI-ს
დაბალიდან საშუალო რისკი T1-3 N1a M0, Mx	კისრის ცენტრალური კომპარტმენტის ლიმფური კვანძების მეტასტაზი	არა, გარდა შესაძლო პაციენტების ქვეჯგუფისა, ასაკით ≥45 წ., (NTCTCSG სტადია III)	ობზერვაციული მონაცემები კონფლიქტურია	**განიხილეთ**[b] — ჩვეულებრივ, გადაიხარეთ RAI-ით თერაპიისკენ, რადგან შედარებით მაღალია დაავადების პერსისტენტულობის და რეციდივის რისკი, განსაკუთრებით, მზარდი დიდი ზომის (2-3 სმ) ან კლინიკურად აშკარა ლიმფური კვანძებისა ან ლიმფური კვანძის გარეთ გარცელების შემთხვევაში. უფროსი ასაკი შესაძლოა, განსაზღვრავდეს RAI-ის გამოყენებას. მონაცემების ნაკლებობაა პაციენტებში <5-ზე ცენტრალური, მიკრომეტასტაზური ლიმფური კვანძების დაზიანებით, სხვა რისკის ფაქტორის არარსებობის დროს.
დაბალიდან საშუალო რისკი T1-3 N1b M0,Mx	კისრის ლატერალურ ან მედიასტინუ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზი	არა, გარდა შესაძლო პაციენტების ქვეჯგუფისა ≥45 წელზე	ობზერვაციული მონაცემები კონფლიქტურია	**განიხილეთ**[b] — ჩვეულებრივ, გადაიხარეთ RAI-ით თერაპიისკენ, დაავადების მიმდინარეობის ან რეციდივის უფრო მაღალი რისკის გამო, განსაკუთრებით, პაციენტებში კლინიკურად დადასტურებული ან მზარდი მაკროსკოპული მეტასტაზური ლიმფური კვანძების დაზიანებით ან ლიმფური კვანძის გარეთ გავრცელების შემთხვევაში. უფროსი ასაკი, ასევე, შესაძლოა, წარმოადგენდეს RAI-ის გამოყენების ჩვენებას.
მაღალი რისკი T4 ნებისმიერი N ნებისმიერი M	ნებისმიერი ზომა, უხეში ექსტრათირეოიდული გავრცელება	დიახ, ობზერვაციული მონაცემები	დიახ, ობზერვაციული მონაცემები	დიახ
მაღალი რისკი M1 ნებიმიერი T ნებისმიერი N	შორეული მეტასტაზები	დიახ, ობზერვაციული მონაცემები	დიახ, ობზერვაციული მონაცემები	დიახ

[a] უკანასკნელი მონაცემები NTCTCSG-დან (National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group) მეტყველებს, რომ უფრო შესაბამისი პროგნოზული ასაკის ზღურბლი შესაძლოა იყოს 55 წელი და არა 45 წელი, განსაკუთრებით ქალებისთვის.

[b] დამატებით სტანდარტულ კლინიკო-პათოლოგიურ ნიშნებს, ლოკალური ფაქტორები, როგორიცაა პრეოპერაციული და პოსტოპერაციული ულტრაბგერის ხარისხი, Tg-ის განსაზღვრის ხელმისაწვდომობა და ხარისხი, ენდოკრინული ქირურგის გამოცდილება და ლოკალური დაავადების მმართველი მულტიდისციპლინური გუნდის კლინიკური ეჭვები შესაძლოა, მხედველობაში იყოს მიღებული პოსტოპერაციულად RAI-ით თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში.

[B29] სტრუქტურულად არასრულყოფილი შედეგი: პერსისტენტული ან ახლად აღმოჩენილი ლოკო-რეგიონული ან შორეული მეტასტაზები

ასეთ პაციენტებს აქვთ ლოკო-რეგიონული ან შორეული მეტასტაზების არსებობის სტრუქტურული და ფუნქციური (RAI-ით სკანირება, ^{18}FDG-PET) მტკიცებულებები (538,539,607). ამ კატეგორიაში შედიან პაციენტები, როგორც ბიოფსიით დადასტურებული დაავადებით, ისე პაციენტები იდენტიფიცირებული სტრუქტურული და ფუნქციური დაავადებით და მეტასტაზური დაავადების მაღალი ალბათობით კლინიკურ სურათზე დაყრდნობით (ცხრილი 8). საწყის თერაპიაზე სტრუქტურულად არასრულყოფილი შედეგი გვხდება ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკის პაციენტების 2-6%-ში, საშუალო რისკის პაციენტთა 19-28%-ში, ხოლო ATA-ის მაღალი რისკის მქონე პაციენტების 67-75%-ში (538,539).

პაციენტების უმრავლესობას, რომლებიც კლასიფიცირდებიან სტრუქტურულად არასრულყოფილი შედეგის მქონე პაციენტებად, დამატებითი მკურნალობის მიუხედავად, დინამიკაში საბოლოო დაკვირვებისას მუდმივად ექნებათ პერსისტენტული დაავადების არსებობის სტრუქტურული და ბიოქიმიური მტკიცებულებები (539,607). მაშინ, როცა ბიოქიმიურად არასრულყოფილი შედეგის მქონე პაციენტებში სიკვდილობა დინამიკაში დაკვირვების 15 წლის განმავლობაში არ დაფიქსირებულა, დაავადებით გამოწვეული სიკვდილობა არასრულყოფილი ლოკო-რეგიონული შედეგის მქონე პაციენტთა 11%-ში, ხოლო სტრუქტურულად იდენტიფიცირებული შორეული მეტასტაზების მქონე პაციენტთა 57%-ში დაფიქსირდა (539,607).

საბოლოო ჯამში, საწყის თერაპიაზე სტრუქტურულად არასრულყოფილი შედეგი განსაზღვრავს DTC-ის პაციენტების იმ კოჰორტას, რომელიც შესაძლებელია, არ განიკურნოს დამატებითი თერაპიებით და აჩვენოს დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობის მაღალი სიხშირე თერაპიაზე პასუხის ნებისმიერი კატეგორიიდან. პერსისტენტული/რეციდიული ლოკო-რეგიონული სტრუქტურული დაავადების დროს, შესაძლებელია, არსებობდეს თერაპიაზე დამატებით დადებითი პასუხის უფრო მაღალი ალბათობა და მნიშვნელოვნად უფრო მცირე დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობის სიხშირე, ვიდრე პერსისტენტულ/რეკურენტული შორეული მეტასტაზების არსებობის დროს.

[B30] განუსაზღვრელი შედეგი: ბიოქიმიური და სტრუქტურული მახასიათებლები, რომელთა კლასიფიკაცია ვერ ხდება, კეთილთვისებიანად ან ავთვისებიანად (მისაღები შედეგი)

პაციენტებს განუსაზღვრელი პასუხით აქვთ ისეთი ბიოქიმიური, სტრუქტურული და ფუნქციური მახასიათებლები, რომლებიც დარწმუნებით ვერ კლასიფიცირდება, როგორც საუკეთესო შედეგი ან პერსისტენტული დაავადება (328,538,539,606,629) (ცხრილი 8). ნაცვლად იმისა, რომ მოხდეს ასეთი პაციენტების ძალდატანებით ჩასმა საუკეთესო შედეგის ან თერაპიაზე არასრულყოფილი შედეგის კატეგორიებში, მკვლევარების გარკვეული ნაწილის მიერ რეკომენდებულია ასეთი პაციენტებისთვის ცალკე კატეგორიის გამოყოფა, მათი უწყვეტი აქტიური მონიტორინგის მიზნით, რათა შერჩეულ პაციენტებში, დამატებითი შეფასებისთვის ტესტირების მეშვეობით მოხდეს დაავადების არსებობის ან არ არსებობის დადგენა (538,539).

მაგალითად, ამ კატეგორიაში შედიან პაციენტები, ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელის არეში არსებული 1 სმ-ზე ნაკლები ზომის, ავასკულარული კვანძებით ან კისრის ატიპური ლიმფური კვანძებით, რომელსაც ჯერ არ ჩატარებია ბიოფსია. ასევე, დინამიკაში დაკვირვებისას ჩატარებულ გამომსახველობით კვლევაზე ფარისებრის სარეცელის არეში რფპ-ის სუსტი შთანთქმა სტიმულირებული Tg-ის არადეტექტირებად მაჩვენებელთან ერთად, ან გამომსახველობით კვლევებზე აღმოჩენილი არასპეციფიკური ცვლილებები. ამ კატეგორიაში, ასევე, შედიან პაციენტები, რომელთა არასტიმულირებული Tg-ის დონე განსაზღვრადია, თუმცა, შეადგენს <1 ნგ/მლ, ასევე, პაციენტები, რომელთა TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონე მერყეობს 1-დან 10 ნგ/მლ-მდე. აქვე შედიან პაციენტები, რომლებსაც, დროთა განმავლობაში, ერთსა და იმავე ლაბორატორიაში შემოწმებისას, აღენიშნებათ Tg-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულების სტაბილური ან კლებადი დონე, სტრუქტურული დაავადების არ არსებობის პირობებში (538,539).

რომ შევაჯამოთ, პაციენტების უმრავლესობა, თერაპიაზე განუსაზღვრელი შედეგით, რჩება დაავადებისგან სრულიად თავისუფალი დინამიკაში დაკვირვების ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში. თუმცა, ამ პაციენტების დაახლოებით 20%-ს საბოლოოდ ექნება დაავადების პროგრესირების ბიოქიმიური, ფუნქციური და სტრუქტურული მტკიცებულება და შესაძლებელია, დასჭირდეს დამატებითი თერაპია.

[B31] რისკის სტრატიფიკაციის გამოყენება დაავადების მეთვალყურეობისა და თერაპიული მართვის შესახებ გადაწყვეტილების მიღებისას

ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მართვის რისკთან ადაპტირებული მიდგომის დროს, ხდება რისკის საწყისი მაჩვენებლების გამოყენება ადრეული მეთვალყურეობისა და თერაპიული მართვის შესახებ გადაწყვეტილებების მიღებისას. მართვის ეს პირველადი გეგმები, დამატებითი მონაცემების დაგროვების საფუძველზე, დროთა განმავლობაში მოდიფიცირდება და საშუალებას იძლევა, მოხდეს რისკის ხელახალი შეფასება ანუ რესტრატიფიკაცია თერაპიაზე ინდივიდუალური შედეგის მიხედვით. ამ სისტემის მეშვეობით შესაძლებელია თერაპიის მოცულობისა და ინტენსივობის და შემდგომი გამოკვლევების მორგება რისკის მაჩვენებლებზე რეალურ დროში.

[B32] უნდა მოხდეს თუ არა დაავადების პოსტოპერაციული სტატუსის გათვალისწინება RAI-ით თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში?

■ რეკომენდაცია 50

(A) დაავადების პოსტოპერაციული სტატუსი (მაგ., პერსისტენტული დაავადების არსებობა ან არ არსებობა) უნდა იყოს გათვალისწინებული დამატებითი მკურნალობის (მაგ., RAI, ქირურგია ან მკურნალობის სხვა მეთოდი) საჭიროების განსაზღვრის პროცესში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(B) შრატის Tg-ის დონე, პოსტოპერაციულად (ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებით თერაპიის ფონზე ან TSH-ით სტიმულაციის შემდეგ), შესაძლოა, იყოს დაავადების პერსისტენტულობის ან ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის არსებობის შეფასების დამხმარე მარკერი; ასევე, Tg გამოსადეგია მომავალში დაავადების რეციდივის პოტენციალის განსაზღვრისთვის. პაციენტთა უმეტესობაში Tg-ის დონე მინიმუმამდე უნდა შემცირდეს ოპერაციიდან 3-4 კვირაში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(C) პოსტოპერაციული პერიოდისთვის Tg-ის ის ოპტიმალური, ზღვრული დონე ან ის მდგომარეობა, რა დროსაც უნდა მოხდეს მისი განსაზღვრა, (ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებით თერაპიის ფონზე ან TSH-ით სტიმულაციის შემდეგ — რედ. შენიშვნა) რათა გამოყენებული იყოს, როგორც გზამკვლევი RAI-ით თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში, ცნობილი არ არის.

(არ არსებობს რეკომენდაცია არასაკმარისი მტკიცებულების გამო)

(D) RAI-ით მთელი სხეულის დიაგნოსტიკური სკანირება შესაძლოა, გამოსადეგი იყოს ისეთ შემთხვევებში, როდესაც ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის ან რეზიდუალური დაავადების მოცულობა ზუსტად ვერ დგინდება ქირურგიული ჩანაწერითა და კისრის ულტრაბგერითი კვლევით. ასევე, როდესაც ამ ინფორმაციას შეუძლია, შეცვალოს RAI-ით მკურნალობისა და დოზირების შესახებ გადაწყვეტილება. ჩართვის კერის იდენტიფიკაცია და ლოკალიზაცია შესაძლოა, გაუმჯობესდეს ერთფოტონიან-ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფიის/კომპიუტერული ტომოგრაფიის (SPECT/CT) კომბინირებული გამოყენებისას. როდესაც ეს კვლევა ტარდება, მკურნალობამდელი დიაგნოსტიკური სკანირების მიზნით უნდა გამოიყენებოდეს I^{123} (1.5-3 mCi) ან დაბალი აქტივობის I^{131} (1-3 mCi), რასაც უნდა მოჰყვეს თერაპიული დოზის შეყვანა 72 საათის განმავლობაში.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

დაავადების საწყისი კლინიკო-პათოლოგიური სტადიის განხილვის შემდეგ, დაავადების პოსტოპერაციული სტატუსი მნიშვნელოვანი გასათვალისწინებელი ფაქტორია, პოსტოპერაციული მკურნალობის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში. დაავადების პოსტოპერაციული სტატუსის შეფასება შეიძლება, სხვადასხვა საშუალებით, როგორიცაა; შრატის Tg, კისრის ულტრაბგერა და რადიოაქტიური იოდით რადიოიზოტოპური სკანირება. ამ ეტაპზე არ არსებობს RCT-ები, რომელიც შეადარებდა რამე კონკრეტულ პოსტოპერაციულ დიაგნოსტიკურ სტრატეგიას და მიანიჭებდა უპირატესობას RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის ან DTC-ის RAI-ით მკურნალობასთან დაკავშირებით.

[B33] ოპერაციის შემდეგ შრატის Tg-ის გამოყენება კლინიკური გადაწყვეტილების მიღების პროცესში

შრატის Tg-ის დონის განსაზღვრა (Tg-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულების განსაზღვრის პარალელურად) კისრის ულტრაბგერასთან ერთად ან მის გარეშე, ხშირად ტარდება პოსტოპრეციული შეფასების საწყის ეტაპზე (იხ. სექცია [C6] Tg-ის დონის განსაზღვრის შესახებ დისკუსიისთვის). პოსტოპერაციული Tg-ის დონის განსაზღვრის პროგნოზულ ღირებულებაზე დიდ ზეგავლენას ახდენს შემდეგი ფაქტორები: კიბოს ან ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ნორმალური ქსოვილის მოცულობა, TSH-ის მაჩვენებელი Tg-ის განსაზღვრის მომენტისთვის, Tg-ის განსაზღვრისთვის გამოყენებული ტესტის ფუნქციური სენსიტიურობა, ანალიზისთვის Tg-ის ზღვრული დონე, RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე ლოკო-რეგიონული ან დისტანციური მეტასტაზების არსებობის ინდივიდუალური რისკი, სრული თირეოიდექტომიის შემდეგ გასული დრო და პოსტოპერაციული სკანირების ტექნიკის სენსიტიურობა (SPECT/CT სიბრტყულ გამოსახულებასთან შედარებით). ჩატარებული კვლევის შედეგად სრული თირეოიდექტომიისა და RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის შემდეგ რეციდივის გაზრდილი რისკი დადასტურდა ისეთ პაციენტებში, რომელთა TSH-ით სტიმულირებული პოსტოპერაციული Tg-ის დონე იყო >1-2 ნგ/მლ აბლაციის მომენტისთვის (596,605,630,637). მულტივარიანტულ ანალიზში პოსტოპერაციული Tg წარმოადგენს პერსისტენტული და რეციდიული დაავადების დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს (596,630,631,636,637). მეტიც, პოსტოპერაციული რეციდივის, ან პერსისტენტული დაავადების არსებობის რისკი იზრდება პოსტოპერაციულად Tg-ის დონის ზრდასთან ერთად (634.636). პოსტოპერაციულად TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონე 20-30 ნგ/მლ (რომელიც მიიღწევა ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის მოხსნის შედეგად), შესაძლებელია, დაავადების რეციდიულობისა და პერსისტენტულობოს პროგნოზის ოპტიმალური მარკერი იყოს (638-640). მეტიც, პოსტოპერაციულად სტიმულირებული Tg-ის მაღალი დონე (>10-30 ნგ/მლ) დაკავშირებულია ცუდ გამოსავალთან (634,639,641). ამის საპირისპიროდ, პოსტოპერაციულად სტიმულირებული Tg-ის დონე <1-2 ნგ/მლ არის რემისიის ძლიერი პროგნოზული ფაქტორი (634,636). ATA-ის მიხედვით დაბალი და საშუალო რისკის პაციენტებშიც კი, რომლებსაც არ ჩატარებიათ RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია, პოსტოპერაციული არასტიმულირებული Tg-ის დონე <1 ნგ/მლ დაკავშირებულია საუკეთესო კლინიკურ გამოსავალთან და რეციდივის დაბალ სიხშირესთან — <1% (642). ამ კვლევაში, დინამიკაში დაკვირვების საშუალო ხანგრძლივობის პერიოდი იყო 62 თვე (2-116 თვე). მაშასადამე, პოსტოპერციული შრატის Tg-ის დონის განსაზღვრამ შესაძლებელია, მნიშვნელოვანი ინფორმაცია მოგვაწოდოს იმაზე, თუ როგორია რემისიის მიღწევის, დაავადების პერსისტენტულობის ან რეციდივის განვითარების ალბათობა, საწყის თერაპიაზე პასუხის მიხედვით. პოსტოპერაციული Tg-ის დონე <10 ნგ/მლ შესაძლებელია, არ იყოს საკმარისი ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზური დაავადებისა და ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ნორმალური ქსოვილის განსასხვავებლად, მაშინ, როცა მისი შეფასება ხდება კონკურენტული RAI-ით სკანირების მეშვეობით SPECT/CT-თან ერთად (643). ზემოთ ხსენებულ ერთ-ერთ პროსპექტულ კვლევაში, პოსტოპერაციული შრატის Tg-ის ზედა ზღვარი >5 ნგ/მლ მიჩნეულია RAI-ით თერაპიის მკურნალობის დაწყების ინდიკატორად (633). თუმცა, RAI-ის გარეშე, მხოლოდ ტოტალური თირეოიდექტომიით ნამკურნალები დაბალი რისკი მქონე პაციენტების რეტროსპექტული მიმოხილვისას, არასტიმულირებული Tg-ის დონე ≥2 ნგ/მლ, Tg-ის განსაზღვრის

მომენტისთვის TSH-ის საშუალოდ 0.48 მსე/ლ დონესთან ერთად, საკმარისი აღმოჩნდა დაავადების რეციდივის მქონე ყველა პაციენტის აღმოჩენისთვის (76 პაციენტი საშუალოდ 2.5 წლის განმავლობაში) (644). ამრიგად, არსებობს გაურკვევლობა, თუ რა ხარისხის, სტიმულირებული თუ არასტიმულირებული პოსტოპერაციული თირეოგლობულინემია (კისრის ულტრაბგერასთან ერთად ან მის გარეშე) შეიძლება, იყოს RAI-ით მკურნალობის ჩვენება. უფრო მეტიც, აუხსნელი არაადეკვატური თირეოგლობულინემია შეიძლება, განხილულ იქნას, როგორც დამატებითი კვლევების ჩატარების მიზეზი, გამომწვევი მიზეზის დასადგენად (მაგ. გამომსახველობითი კვლევები).

პოსტოპერაციული სკანირებისას, ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის დროს პოსტოპერაციული Tg შეიძლება, გამოყენებული იქნას, როგორც ფარისებრი ჯირკვლის სარეცლის გარეთ, RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე მეტასტაზების აღმოჩენის ალბათობის პროგნოზული ფაქტორი. დაბალის რისკის 63 პაციენტში არასტიმულირებული პოსტოპერაციული Tg-ის დონით <0.4 ნგ/მლ და, ასევე, დაბალი რისკის მქონე 132 პაციენტში ფარისებრის ჰორმონის მოხსნის ფონზე სტიმულირებული Tg-ის დონით <1 ნგ/დლ (645) არანაირი ათვისება არ დაფიქსირებულა ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელის გარეთ (630). თუმცა, ფარისებრის სარეცელის გარეთ RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე მეტასტაზური კერები დაფიქსირდა საშუალო რისკის პაციენტთა 12%-ში, სუპრესირებული Tg-ის დონით <0.6 ნგ/მლ (646), საშუალო/მაღალი რისკის პაციენტთა 5.6%-ში სუპრესირებული Tg-ის დონით <1.0 ნგ/მლ (647), და საშუალო/მაღალი რისკის პაციენტების 6.3%-ში TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონით <2 ნგ/მლ (648). პოსტოპერაციული სკანირებისას RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე მეტასტაზური დაავადების აღმოჩენის ალბათობა გაცილებით დაბალია (2,8%), თუ პოსტოპერეციული Tg-ის დეტექცია შეუძლებელია 3 განსხვავებული კვლევის მეთოდის გამოყენებით, ვიდრე იმ შემთხვევაში, თუ დეტექცია ვერ ხდება მხოლოდ ერთი კვლევის მეთოდის მეშვეობით (30%) (649).

ამის საპირისპიროდ, პოსტოპერაციული სკანირებისას, ლოკო-რეგიონული თუ შორეული მეტასტაზების იდენტიფიცირების ალბათობა იზრდება, თუ სუპრესირებული ან სტიმულირებული Tg-ის დონე აღემატება 5-10 ნგ/მლ-ს (631,646,647,650). მაშასადამე, არც სტიმულირებულ და არც სუპრესირებულ პოსტოპერაციულ Tg-ის დონით <1 ნგ/მლ არ შეუძლია, სრულად გამორიცხოს პოსტოპერაციული RAI-ით სკანირებით ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელის გარეთ მეტასტაზების დეტექციის ალბათობა. თუმცა, პოსტოპერაციული Tg-ის დონე >5-10 ნგ/მლ, ზრდის პოსტოპერაციულ სკანირებისას RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე მეტასტაზების დეტექციის ალბათობას. პოსტოპერაციული Tg დონე, ასევე, შეიძლება, გამოყენებული იყოს, ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის წარმატების ალბათობის პროგნოზირებისთვის. TSH-ით (ფარისებრის ჰორმონის მოხსნით — რედ შენიშვნა) სტიმულირებული Tg-ის პოსტოპერაციული დონე >5-6 ნგ/მლ დაკავშირებულია RAI-ის 30 mCi (651) და 100 mCi (652) დოზით გამოყენების დროს წარუმატებელი აბლაციის გაზრდილ სიხშირესთან.

როგორც ჩანს, Tg-ის პოსტოპერაციული დონე (სტიმულირებული თუ არა სტიმულირებული) არის მნიშვნელოვანი პროგნოზული ფაქტორი, რომელიც გამოიყენება კლინიკური მართვის სახელმძღვანელოდ. იმის გათვალისწინებით, რომ მისი ნახევარდაშლის პერიოდია 1-3 დღე, (653-658) ოპერაციის შემდეგ თითქმის ყველა პაციენტში Tg-ის დონემ ყველაზე დაბალ ნიშნულს უნდა მიაღწიოს ოპერაციის შემდგომ 3-4 კვირაში. დაბალი რისკის პაციენტებში, სუპრესირებული თუ სტიმულირებული Tg-ის დონე <1 ნგ/მლ არის სარწმუნო და კიდევ უფრო ამტკიცებს ამ პაციენტების დაბალი რისკის ჯგუფში კლასიფიკაციას. საშუალო რისკის მქონე პაციენტებში Tg-ის დონე <1 ნგ/მლ არის სარწმუნო, მაგრამ სრულად არ გამორიცხავს პატარა მოცულობის, RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე მეტასტაზური დაავადების არსებობას. თუმცა, RAI-ით აბლაციური თერაპიის გარეშეც კი, საშუალო რისკის ბევრ პაციენტს აქვს საუკეთესო კლინიკური გამოსავალი. შესაბამისად, ჯერ კიდევ არ არის ნათელი, არის თუ არა დამატებითი თერაპიის საჭიროება პაციენტებში პოსტოპერაციულ Tg-ის დონით <1 ნგ/მლ, მიუხედავად იმისა, რომ ჩატარებული თირეოიდექტომიის შემდეგ მცირე მოცულობის, RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე დაავადება შესაძლოა, არსებობდეს.

მეორე მხრივ, პოსტოპერაციული Tg-ის დონე (სტიმულირებული ან არასტიმულირებული), რომელიც აღემატება 10-30 ნგ/მლ-ს, ზრდის პერსისტენტული და რეციდიული დაავადების არსებობის, RAI-ით საწყისი აბლაციის წარუმატებლობის, შორეული მეტასტაზების არსებობის და, ასევე, სიკვდილობის ალბათობას. მაშასადამე, პოსტოპერაციული Tg-ის დონე >10 ნგ/მლ, საჭიროებს დამატებით შეფასებებს და შესაძლო დამატებით თერაპიებს.

RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში, როგორც ჩანს, პოსტოპერაციული Tg-ის დონე არის უფრო კარგი დამხმარე იმ პაციენტების საიდენტიფიკაციოდ, რომლებმაც შეიძლება, სარგებელი მიიღონ RAI-ით თერაპიისგან, ვიდრე იმ პაციენტების აღმოსაჩენად, რომლებიც არ საჭიროებენ აბლაციას. მაგალითად, პოსტოპერაციული Tg-ის დონე >5-10 ნგ/მლ მეტყველებს RAI-ით აბლაციის საჭიროების სასარგებლოდ ATA-ის მიხედვით დაბალი და საშუალო რისკის პაციენტებში, რომლებსაც სხვა შემთხვევაში არ დასჭირდებოდათ RAI-ით აბლაცია (სელექციური მიდგომა). ეს საჭიროა იმისათვის, რომ გაუმჯობესდეს საწყისი სტადიის დადგენა და გაადვილდეს დინამიკაში დაკვირვება. ამის საპირისპიროდ, მაღალი რისკის პაციენტებში, შრატის Tg-ის პოსტოპერაციული დონე <1 ნგ/მლ, არ გამორიცხავს RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე დაავადების არსებობას და, მაშასადამე, სავარაუდოდ არ შეცვლის გადაწყვეტილებას RAI-ით თერაპიის შესახებ.

[B34] ოპერაციის შემდეგ კლინიკური გადაწყვეტილების მიღების პროცესში კისრის ულტრაბგერისა და შრატის Tg-ის პოტენციური როლი

DTC-ის მქონე 218 პაციენტზე ჩატარებულ პროსპექტულ კვლევაში, Lee et al.-ის (659) მონაცემების მიხედვით, ^{131}I-ის დოზით 100-200 mCi შეყვანისას, ფარისებრის ჰორმონის მოხსნის ფონზე, სტიმულირებული Tg-ის დონე <2 ნგ/მლ ასოცირებული იყო ოპერაციიდან 6-12 თვის შემდეგ ბიოქიური ან სტრუქტურული რეციდივის უარყოფითი პრედიქტიული ღირებულების (NPV) შემდეგ მაჩვენებლებთან: ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკის პაციენტებში — 98.4%, ATA-ის მიხედვით საშუალო რისკის პაციენტებ-

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

ში — 94.1% და ATA-ის მიხედვით მაღალი რისკის პაციენტებში — 50%. კვლევაში, ასევე, ნაჩვენებია NPV-ის ზრდა 97.2%-მდე საშუალო რისკის პაციენტებში და 100%-მდე მაღალი რისკის პაციენტებში, როცა სტიმულირებული Tg-ის დონის კომბინაცია მოხდა კისრის ულტრაბგერის უარყოფით შედეგებთან (ცვლილებების გარეშე დაბალი რისკის პაციენტებში). რეციდივის რისკის მსგავსი მნიშვნელოვანი კლება გვხდებოდა მაშინ, როცა საშუალო და მაღალი რისკის პაციენტებს ქონდათ პოსტოპერაციული კისრის ულტრაბგერის ნორმალური მონაცემი (660).

[B35] კლინიკური გადაწყვეტილების მიღების პროცესში პოსტოპერაციული, რადიოიზოტოპური დიაგნოსტიკური სკანირების როლი

იოდით რადიოიზოტოპური დიაგნოსტიკური სკანირება შეიძლება, მოიცავდეს ^{131}I-ით ან ^{123}I-ით დიაგნოსტიკურ გამომსახველობით კვლევებს SPECT/CT-ით ან მის გარეშე და RAI-ის შთანთქმის განსაზღვრას. პოსტოპერაციულად RAI-ის სიბრტყული გამომსახველობითი კვლევიდან მიღებული (^{123}I ან ^{131}I SPECT/CT ან მის გარეშე) ინფორმაციის საშუალებით შესაძლოა, შეიცვალოს კლინიკური მართვის სტრატეგია პაციენტთა 25%-53%-ში, (როგორიც არის ცვლილება დაავადების სტატუსის შეფასებისას), როგორც ეს ჩანს მონოცენტრული რეტროსპექტული კვლევების ჩანაწერებში (643,661,662).

თუმცა, რეტროსპექტული მონაცემების მულტივარიანტული ანალიზის მიხედვით, Hu et al.-ის მიხედვით (663), ნარჩენი ქსოვილის აბლაციამდე 4-11 დღით ადრე, ^{131}I-ის გამოყენება დოზით 5 mCi, დამოუკიდებლად იყო დაკავშირებული ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის წარუმატებლობის მაღალ რისკთან. ამისგან განსხვავებით, უფრო პატარა რეტროსპექტულ კვლევაში, რომელიც ჩატარდა 35 პაციენტზე, აბლაციამდე 2-5 დღით ადრე ^{131}I-ით სკანირება დოზით 3-5 mCi, არ იყო დაკავშირებული ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის წარუმატებლობასთან იმ პაციენტებთან (63 პაციენტი) შედარებით, რომელთაც არ ჩაუტარდათ პრეთერაპიული სკანირება (ორივე ჯგუფში გამოყენებული ^{131}I-ის თერაპიული დოზა შეადგენდა 100-200 mCi) (664). შესაძლო კავშირი ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის წარმატებასა და ^{131}I-ით დიაგნოსტიკური სკანირებისას გამოყენებულ დოზას შორის ნანახი იყო სხვა რეტროსპექტულ კვლევაში. ამ კვლევაში პრეთერაპიული სკანირებისას ^{131}I-ის დოზით 3 mCi გამოყენების შემთხვევაში აბლაციის წარმატების სიხშირე მცირდებოდა, განსხვავებით სკანირებისას 1 mCi დოზის გამოყენებისგან (665). პრეთერაპიული სკანირება ტარდებოდა ^{131}I-ის 100 mCi თერაპიული დოზით შეყვანამდე 9 დღით ადრე. ორ პატარა RCT-ში, ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის წარმატებაზე ^{131}I-ით სკანირების ზეგავლენა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა ^{123}I-ის იმავე მაჩვენებელისგან (666,667). განხილულ კვლევებში, რადიოიზოტოპური პრეპარატის შეყვანიდან მთლიანი სხეულის (643,662,665-667) სკანირებამდე დრო იყო 24-72 საათი ^{131}I-თვის და 24 საათი — ^{123}I-ით კვლევის დროს (661,662,666).

RAI-ის კისრის არეში შთანთქმის მიხედვით (განისაზღვრება როგორც 1 mCi ^{131}I-ის შთანთქმა 24 საათის შემდეგ) RAI-ის თერაპიული დოზების კორექცია დაკავშირებულია ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის წარუმატებლობასთან, ფიქსირებულ დოზასთან შედარებით. ეს ყველაფერი დადგინდა სხვა მონოცენტრული, რეტროსპექტული ობზერვაციული კვლევის მიხედვით (668). მეტიც, რეტროსპექტული მონაცემების მულტივარიანტული ანალიზით (მორგებული სხვადასხვა რისკის ფაქტორს) VErburget al.-ის მიერ (669) ნაჩვენებია, რომ 1 mCi ^{131}I-ის გამოყენება კისრის არეში RAI-ის შთანთქმის გამოსათვლელად, ნარჩენი ქსოვილის აბლაციამდე 2 დღით ადრე, დაკავშირებული იყო ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის წარუმატებლობის მაღალ რისკთან. თუმცა, Yap და Murby-ის მიხედვით, ^{131}I-ით დიაგნოსტიკური სკანირება დოზით 1.1 mCi, არ ახდენს გავლენას აბლაციის წარმატების ან რეციდივის მაჩვენებელზე სამი წლის განმავობაში (670).

გრძელდება დისკუსია, RAI-ით თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში პრეთერაპიული დიაგნოსტიკური სკანირების (SPECT/CT-ის გამოყენებით ან მის გარეშე) გამოყენების თაობაზე. ამ კვლევისგან შეიძლება, მივიღოთ ღირებული ინფორმაცია დაავადების სტატუსზე, ნარჩენი ქსოვილის მიერ რადიოიზოტოპის შთანთქმის უნარსა და RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე ნარჩენი დაავადების არსებობაზე, რომელმაც შესაძლოა, შეცვალოს მართვის ტაქტიკა და პოტენციურად სასარგებლო შედეგი მოიტანოს. ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციაზე უარყოფითი ზეგავლენის შესამცირებლად შესაძლებელია დიაგნოსტიკური სკანირებისას ^{131}I-ის დაბალი დოზით (1-3 mCi), ან ^{123}I-ის გამოყენება.

[B36] რა როლი აქვს თირეოიდექტომიის შემდეგ RAI-ის გამოყენებას (ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია, ადიუვანტური თერაპია ან პერსისტენტული დაავადების მკურნალობა) ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს პირველადი მართვის პროცესში?

■ რეკომენდაცია 51

(A) თირეოიდექტომიის შემდეგ, RAI-ით ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია რუტინულად რეკომენდებული არ არის ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკის DTC-ის მქონე პაციენტებში. RAI-ით მკურნალობის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში, მართებულია კონკრეტული პაციენტის ისეთი სპეციფიკური მახასიათებლების გათვალისწინება, რომელმაც შესაძლოა, გავლენა მოახდინოს და შეცვალოს რეციდივის რისკი, დაავადების დინამიკაში კონტროლის სტრატეგია და პაციენტის სურვილები. (დეტალები იხ. ცხრილში 9)

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(B) უნიფოკალური პაპილარული მიკროკარცინომის მქონე პაციენტებში, სხვა უარყოფითი მახასიათებლების არარსებობის შემთხვევაში, ლობექტომიის ან ტოტალური თირეოიდექტომიის შემდეგ, RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია რუტინულად რეკომენდებული არ არის.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(C) მულტიფოკალური პაპილარული მიკროკარცინომის მქონე პაციენტებში, სხვა უარყოფითი მახასიათებლე-

ბის არარსებობის შემთხვევაში, თირეოიდექტომიის შემდეგ RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია რუტინულად რეკომენდებული არ არის. RAI-ით მკურნალობის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში მართებულია კონკრეტული პაციენტის ისეთი სპეციფიკური მახასიათებლების გათვალისწინება, რომელმაც შესაძლოა, გავლენა მოახდინოს და შეცვალოს რეციდივის რისკი, დაავადების დინამიკაში კონტროლის სტრატეგია და პაციენტის სურვილები.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(D) RAI-ით ადიუვანტური თერაპია უნდა განიხილებოდეს ტოტალური თირეოიდექტომიის შემდეგ ATA-ის მიხედვით საშუალო რისკის DTC-ის მქონე პაციენტებში.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(E) RAI-ით ადიუვანტური თერაპია რუტინულად რეკომენდებულია ტოტალური თირეოიდექტომიის შემდეგ, ATA-ის მიხედვით მაღალი რისკის DTC-ის მქონე პაციენტებში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ცალკეული პაციენტის ოპერაციის შემდგომი რისკების სტრატიფიკაციაზე დაყრდნობით სრული თირეოიდექტომიის შემდეგ, RAI-ის პოსტოპერაციული გამოყენების ძირითადი მიზანი შესაძლოა, მოიცავდეს (i) RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციას (რათა გამარტივდეს მორეციდივე დაავადების გამოვლენა და სტადიის განსაზღვრა საწყის ეტაპზე ისეთი ტესტებით, როგორიცაა Tg-ის განსაზღვრა, ან მთელი სხეულის RAI-ით სკანირება), (ii) RAI-ით ადიუვანტურ თერაპიას (რომლის მიზანია დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენობის მაჩვენელის გაუმჯობესება, შესაძლო, მაგრამ არა დადასტურებული რეზიდუალური დაავადების თეორიულად განადგურება, განსაკუთრებით, რეციდივის განვითარების მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში), ან (iii) RAI-ით არსებული დაავადების თერაპიას (რომლის მიზანია რეციდივის მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში დაავადება სპეციფიური და დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებლის გაუმჯობესება ქრონიკული დაავადების მკურნალობის გზით). RAI-ის გამოყენებასთან დაკავშირებით გადაწყვეტილების მიღების დროს დამატებითი მსჯელობის საგანს შესაძლოა, წარმოადგენდეს პაციენტის თანმხლები დაავადებები (და მათი პოტენციური გავლენა RAI-ის თერაპიულ დოზებსა თუ პროცედურისათვის მზადების პროცესზე). ასევე, საყურადღებოა მეთვალყურეობის პროცესში ხელმისაწვდომი ან სასურველი პროცედურები, პაციენტის სურვილები (ეს უკანასკნელი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია თერაპიული ეფექტიანობის შესახებ მკაფიოდ განსაზღვრული მონაცემების არარსებობის შემთხვევაში) და სხვა.

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ დაბალი რისკის DTC-ის მქონე პაციენტებში, დაავადებაზე მეთვალყურეობა შესაძლოა, განხორციელდეს ფარისების ჰორმონების ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე, კისრის ულტრასონოგრაფიის (US), Tg-ისა და Tg-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულების განსაზღვრით, ნარჩენი ქსოვილის RAI-ით აბლაციის გარეშე. ოპერაციის შემდგომ დაავადების მდგომარეობის შეფასებისა და RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციისა და ადიუვანტური თერაპიის შესახებ რეკომენდაციების ალოგითმებისთვის იხილეთ სურათები 5-8.

ATA-ის კლასიფიკაციის მიხედვით დაბალი რისკის ჯგუფი. კვლევები, რომლებიც ATA-ის რისკის კლასიფიკაციის მიხედვით დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში შეისწავლის RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის/ადიუვანტური თერაპიის გრძელვადიან გავლენას ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს გამოსავალზე, შესაძლოა, შეზღუდული იყოს მისი ობზერვაციული ხასიათიდან გამომდინარე (და მიკერძოების პოტენციალის გამო), ასევე, შეიძლება, შეზღუდული იყოს მათი სტატისტიკური შესაძლებლობა, გამოავლინოს დაავადებასთან დაკავშირებული იშვიათი გამოსავალი (როგორიცაა, დაავადებასთან ასოცირებული სიკვდილობა). ზოგადად, დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობისა და ქრონიკული/მორეციდივე დაავადების რისკი არის დაბალი (დაახლოებით, 3%) და არ არსებობს მტკიცებულება, რომ ქრონიკული დაავადების მოგვიანებითმა აღმოჩენამ და მკურნალობამ შესაძლოა, გააუმჯობესოს პაციენტის გამოჯანმრთელების შესაძლებლობა. პაციენტთა მულტიცენტრული რეესტრის რეტროსპექტული კვლევით, DTC-ის მქონე 1298 პაციენტი კლასიფიცირდა ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკის მქონედ, მათზე დინამიკაში დაკვირვება მიმდინარეობდა, საშუალოდ, 10.3 წლის განმავლობაში, შესაბამისი მულტივარიანტული და სტრატიფიკაციული თვისობრივი ანალიზის მეთოდებზე დაყრდნობით, RAI-ით ადიუვანტური თერაპიის მნიშვნელოვანი ეფექტი საერთო, ან დაავადებისგან თავისუფალ გადარჩენადობის მაჩვენებელზე არ გამოვლენილა (544). მულტივარიანტულ და თვისობრივ ანალიზზე დაყრდნობით, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მკურნალობის ერთიანი ეროვნული შემსწავლელი ჯგუფის (NTCTCSG) პროსპექტული მონაცემები მოწმობს, რომ დაავადება სპეციფიური და დაავადებისგან თავისუფალი სართო გადარჩენადობის მაჩვენებლი, NTCTCSG-ის მიხედვით I და II სტადიის მქონე პაციენტებში არ უმჯობესდება RAI-ით თერაპიის შედეგად (ე.ი. 45 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტები, წლების განმავლობაში, შორეული მეტასტაზების გარეშე, ან 45 წელზე მეტი ასაკის პაციენტები, 4 სმ-ზე ნაკლები დიამეტრის მქონე პირველადი სიმსივნით, ექსტრათირეოიდული გავრცელების და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების გარეშე) (671,672). ორი სისტემური მიმოხილვის თანახმად, რომელიც იკვლევდა მულტივარიანტული კორეგირებული ანალიზების შედეგებს, რომლებიც ფოკუსირდებოდა, TNM/AJCC სტრატიფიკაციული სისტემების მიხედვით დაბალი რისკის DTC-ზე, კვლევების უმეტესობამ არ გამოავლინა RAI-ით ადიუვანტული თერაპიის მნიშვნელოვანი გავლენა თირეოიდულ სიმსივნესთან ასოცირებულ სიკვდილობაზე, ხოლო დაავადების რეციდივის გამოსავალთან დაკავშირებით კვლევების შედეგები ურთიერთსაწინააღმდეგო იყო (673,674). ლიტერატურის მოგვიანებითი სისტემური მიმოხილვით დადასტურდა ადრეული სისტემური ანალიზით მიღებული დასკვნები (675). მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ამ სექციაში შეჯამებულ, ATA-ის მიხედვით დაავადების დაბალი რისკის პაციენტებზე ჩატარებულ კვლევებში, ასევე, ჩართული

იყვნენ მულტიფოკალური PTC-ის მქონე პაციენტები (თუ სახეზე არ იყო სხვა უარყოფითი მახასიათებლები, რომლებიც დაავადებისთვის უფრო მაღალი რისკის კატეგორიის მინიჭების საფუძველს შექმნიდა).

დღემდე, არსებობს მხოლოდ მცირე რაოდენობით მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ RAI-ით ადიუვანტური თერაპიით შესაძლებელია, შემცირდეს დაავადებასთან ასოცირებული სიკვდილობა დაბალი რისკის DTC-ის მქონე პაციენტებში, ასევე, არის რამდენიმე ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემი RAI-ის გავლენის შესახებ დაავადების რეციდივზე. საბოლოო ჯამში, ATA-ის რისკის სისტემის გამოყენებით მიღებული ახალი მონაცემების მიხედვით მნიშვნელოვანი ეფექტი არ გამოვლინდა. გარდა ამისა, არსებული მონაცემების უმეტესობა ამტკიცებს, რომ პაპილარული კარცინომის შემთხვევაში (<1 სმ, უნი- ან მულტიფოკალური), უფრო მაღალი რისკის მანიშნებელი, სხვა დამატებითი მახასიათებლების არარსებობის ფონზე ადიუვანტურ თერაპიას ნაკლებად აქვს გავლენა დაავადება სპეციფიური და დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებელის გაუმჯობესებაზე (146,676-680). მიკროკარცინომის მქონე იმ 704 პაციენტის მონაცემის რეტროსპექტული ანალიზით, (დაკვირვება მიმდინარეობდა, საშუალოდ, 64 თვე), რომელთა საწყისი რისკი ATA-ის მიხედვით იყო დაბალი ან საშუალო, RAI-ით მკურნალობის ფონზე, რეციდივის განვითარების სიხშირის მნიშვნელოვანი კლება არ გამოვლინდა, RAI-ით არანამკურნალებ პაციენტებთან შედარებით (677). ფოლიკულური კიბოსა და ჰიურტლის უჯრედული კიბოს მიკროკარცინომებთან მიმართებით, SEER-ის მიერ მონაცემთა მეორეული ანალიზის მიხედვით, პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ RAI-ით მკურნალობა, სარგებელი დაავადება სპეციფიკური გადარჩენადობის მაჩვენებლის მხრივ არ გამოვლენილა, ასაკზე, ჰისტოლოგიაზე, დაავადების გავრცელებაზე, ქირურგიის ტიპსა და გარეგან სხივურ თერაპიაზე (EBRT) მორგებული მულტივარიანტული ანალიზით (აღნიშნულ კვლევაში პაციენტთა საერთო რიცხვი შეადგენდა 564-ს) (681). ფოლიკულური და ჰიურტლის უჯრედული კარცინომის ზემოთხსენებულ მონაცემთა ინტერპრეტირების შემზღუდავ ფაქტორს წარმოადგენს ფაქტი, რომ კვლევაში ჩართულ რამდენიმე პაციენტს აღენიშნებოდა მაღალი რისკისთვის დამახასიათებელი ნიშნები და ყველა არ მიეკუთვნებოდა დაბალი რისკის კატეგორიას; თუმცა, ავტორებმა თავიანთ მულტივარიანტულ კვლევაში, განიხილეს მხოლოდ რელევანტური სიდიდეები (681). ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკის DTC-ის მქონე პაციენტებში RAI-ით ადიუვანტური თერაპიის როლის დაზუსტება უნდა მოხდეს მომავალში, ისეთი RCT-ების დასრულების შემდგომ, როგორიცაა რადიოაქტიური იოდის საჭიროების განმსაზღვრელი (IoN) კვლევა დაბალი ან საშუალო რისკის მქონე პაციენტებში (682) და ESTIMABL2 კვლევა დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში.

ATA-ის კლასიფიკაციის მიხედვით საშუალო რისკის ჯგუფი. SEER-ის მულტივარიანტული ანალიზის საფუძველზე, PTC-ის აგრესიული ჰისტოლოგიური ფორმების დროს, როგორიცაა მაღალუჯრედული, დიფუზურ-სკლეროზული და ინსულარული ვარიანტები, RAI-ით ოპერაციის შემდგომი მკურნალობა ასოცირებულია გადარჩენადობის საერთო მაჩვენებლის გაუმჯობესებასთან (683,684). გარდა ამისა, SEER-ის მულტივარიანტული ანალიზის მიხედვით, ზრდასრულ, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის მქონე PTC-ის პაციენტებში, ან pT3 ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არმქონე PTC-ით დაავადებულ პაციენტებში, რომელთა პირველადი სიმსივნის ზომა არის >4 სმ, ან ექსტრათიროიდული გავრცელების მიკროსკოპული მტკიცებულების მქონე პაციენტებში, RAI-ით მკურნალობა დაკავშირებულია გადარჩენის საერთო მაჩვენებლის გაუმჯობესებასთან (685). თუმცა, მნიშვნელოვანია იმის აღნიშვნა, რომ RAI-ით მკურნალობით თუ მის გარეშე, SEER კვლევაში <45 წლის, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის მქონე, ან pT3 ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არმქონე PTC-ით დაავადებულ პაციენტებში გადარჩენადობის საერთო მაჩვენებელი იყო ძალიან მაღალი, ისე, რომ დინამიკაში კონტროლის საშუალო პერიოდის (6.8 წელი) შემდეგ, ამ პირთა, 99% და 98%, შესაბამისად, იყო ცოცხალი. აბსოლუტური რისკის ამ, დაახლოებით, 1%-იანი სხვაობის კლინიკური მნიშვნელობა კითხვის ნიშნის ქვეშაა.

მულტივარიანტული ანალიზის თანახმად არსებობს გარკვეული მხარდამჭერი მტკიცებულება, რომ 45 წელს გადაცილებულ, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების მქონე პაციენტებში RAI-ით ადიუვანტურ თერაპიას შესაძლოა, ჰქონდეს გარკვეული სარგებელი საერთო და დაავადება სპეციფიკური გადარჩენადობის, ისევე, როგორც დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენდობის მაჩვენებლის გაუმჯობესების თვალსაზრისით, ვინაირად ეს მდგომარეობა NTCTCSG-ის მიხედვით მიეკუთვნება დაავადების III სტადიას (671). უფრო მეტიც, ჰონგ-კონგის მონოცენტრული რეტროსპეტული კვლევის შედეგად, რომელიც შეისწავლიდა ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების მქონე, 421 PTC-ით დაავადებული პაციენტისაგან შემდგარი ქვეჯგუფის მონაცემებს, ლიმფური კვანძის მეტასტაზური დაზიანებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებელი გაუმჯობესდა პოსტოპერაციულად RAI-ით მკურნალობის ფონზე, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი სარგებელი დაფიქსირდა პაციენტებში N1b მდგომარეობით (ლატერალურ კისრის ლიმფურ კვანძებში მეტასატაზით — რედ. შენიშვნა) (TNM კლასიფიკაციით), ასევე, პირებში, რომელთა ლიმფური კვანძის ზომა წარმოადგენდა >1 სმ-ზე (686). RAI-ის თერაპიული ეფექტიანობა ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების მქონე <45 წლის პაციენტებში უცნობია, ვინაიდან ასეთი პაციენტები NTCTCSG სისტემის მიხედვით მიეკუთვნებიან I სტადიის კატეგორიას, ხოლო აღნიშნულ კვლევაში I სტადიის მქონე პაციენტების ჯგუფში RAI-ით მკურნალობის მნიშვნელოვანი სარგებელი არ დაფიქსირებულა, ხოლო ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის მქონე კონკრეტული ქვეჯგუფის ანალიზი არ ჩატარებულა (671). მეიოს კლინიკის მონოცენტრული რეტროსპექტული კვლევით, რომელიც შეისწავლიდა მიზეზ-სპეციფიური სიკვდილობისა და რეციდივის სიხშირეს, მონაცემების რეტროსპექტული უნივარიანტული ანალიზის საფუძველზე, არ გამოვლინდა მნიშვნელოვანი სარგებელი ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის მქონე PTC-ით დაავადებულ პაციენტებში MACIS (სიკვდილობის პროგნოზული ქულა თირეოიდული კიბოს მქონე პაციენტებში) ქულით <6 (278). იმის გათვალისწინებით, რომ MACIS ქულა მოიცავს პაციენტის ასაკს, შესაძლოა, ვივარაუდოთ, რომ ასაკი წარმოადგენდა ანალიზით მიღებული შედეგის ხელშემწყობ ფაქტორს. დაავადების მიკროსკოპული ექსტრათირეოიდული გავრცელების

მქონე 352 პაციენტისგან შემდგარი ქვეჯგუფის მონოცენტრული, რეტროსპექტული კვლევის თანახმად, პოსტოპერაციულად RAI-ით მკურნალობა დაკავშირებული იყო ლოკალური რეციდივის განვითარების სიხშირის შემცირებასთან (686). თუმცა, NTCTCSG კვლევით, მიკროსკოპული ექსტრათირეოიდული ინვაზია <45 წლის პაციენტებში კლასიფიცირდებოდა როგორც NTCTCSG I სტადია, ხოლო >45 წლის პაციენტებში — როგორც II სტადია; აღნიშნულ სტადიებში კი RAI-ით მკურნალობას არ გააჩნია მკაფიოდ გამოხატული სარგებელი. ბოლო სისტემურ მიმოხილვაში ლამარტინამ და კოლეგებმა (675) მოახსენეს დაავადების რეციდივზე RAI-ით მკურნალობის გავლენის ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგების შესახებ, კერძოდ, 11 არარანდომიზებულ კვლევაში დაფიქსირდა სარგებელი, მაშინ, როდესაც 13 კვლევაში მნიშვნელოვანი სარგებელი არ გამოვლენილა.

ATA-ის მიხედვით საშუალო რისკის ჯგუფის DTC-ის მქონე პაციენტებისათვის, შეზღუდული რაოდენობითაა ხელმისაწვდომი რისკის ჯგუფ-სპეციფიკური მონაცემები, რომლებიც შეისწავლის RAI-ით მკურნალობის ეფექტიანობას. თუმცა, არსებული მონაცემების მიხედვით, მკურნალობის მეტი პოტენციური სარგებელი შეინიშნება ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს აგრესიული ჰისტოლოგიური ფორმების, ლიმფურ კვანძებში დიდი ზომის მეტასტაზების, ცენტრალური კისრის გარეთ ლიმფურ კვანძებში გავრცელების და ხანდაზმული ასაკის მქონე პაციენტებში. გადარჩენადობის მაჩვენებლისა და რეციდივის შემცირების მხრივ სარგებელი უფრო მოსალოდნელია პაციენტებში, რომელთაც აქვთ რეციდიული ან იოდის ჩართვის უნარის მქონე პერსისტენტული დაავადების გაზრდილი რისკი. ATA-ის მიხედვით საშუალო რისკის მქონე პაციენტებში, RAI-ით მკურნალობის ეფექტიანობის დასახასიათებლად საჭიროა მეტი კვლევის ჩატარება, მათ შორის, RCT-ის. ცენტრალური კისრის ლიმფურ კვანძში იზოლირებული მიკროსკოპული მეტასატაზის შემთხვევაში, როდესაც არ ვლინდება სხვა უარყოფითი ნიშნები, ფარისებრის კიბოს გამოსავლის გაუმჯობესებაზე RAI-ით ადიუვანტური თერაპიის ეფექტიანობა უცნობია. ამგვარად ამ ჯგუფის შედარებით კარგი, საერთო პროგნოზი (როგორც მითითებულია ამ გაიდლაინის წინა სექციაში), ისევე, როგორც ამ ქვეჯგუფში RAI-ით მკურნალობის გაურკვეველი ეფექტიანობა წარმოადგენს მნიშვნელოვან გასათვალისწინებელ ფაქტორებს ასეთ შემთხვევებში RAI-ით ადიუვანტური თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში.

აშკარაა, რომ საჭიროა დამატებითი კვლევების ჩატარება, რათა ATA-ის მიხედვით საშუალო რისკის მქონე კატეგორიის პაციენტთა სხვადასხვა ქვეჯგუფებში უკეთ განისაზღვროს RAI-ით მკურნალობის თერაპიული ეფექტიანობა.

ATA-ის კლასიფიკაციის მიხედვით მაღალი რისკის ჯგუფი. პროსპექტული მულტიცენტრული კვლევის შედეგების მიხედვით, RAI-ით ადიუვანტური თერაპია მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს საერთო და დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობის მაჩვენებლებს, ისევე, როგორც დაავადებისგან თავისუფალ გადაჩენადობას NTCTCSG-ის მიხედვით, III და IV სტადიის მქონე პაციენტებში (671). გარდა ამისა, SEER კიბოს რეესტრიდან პროსპექტულად შეკრებილი მონაცემების მიხედვით, პოსტოპერაციული RAI-ით თერაპია შორეული მეტასტაზების მქონე PTC-ის პაციენტებში აუმჯობესებს გადარჩენადობის საერთო მაჩვენებელს (როდესაც შორეული მეტასტაზი არის >45 წ. ასაკის პაციენტებში, სიმსივნის ზომა არის >2 სმ, ლიმფურ კვანძში მეტასტაზების არსებობა აღმოჩენილია პირველადი დიაგნოსტირებისას) (687).

SEER-ის მონაცემები, ასევე, მოწმობს, რომ შორეული მეტასტაზების მქონე იმ FTC-ის პაციენტებში, რომლებსაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ RAI-ით მკურნალობა, გადარჩენის საერთო მაჩვენებელი >2-ჯერ გაიზარდა (687). ამგვარად, ATA-ის მიხედვით მაღალი რისკის მქონე DTC-ით დაავადებულ პაციენტებში მოწოდებულია პოსტოპერაციულად რუტინულად RAI-ით მკურნალობა.

[B37] რა როლი აქვს მოლეკულური მარკერების სტატუსს RAI-ით თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში?

■ რეკომენდაცია 52

მოლეკულური ტესტირების როლი RAI-ით თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში ჯერ კიდევ უცნობია. ამდენად, ამ ეტაპისთვის არ არის რეკომენდებული მოლეკულური კვლევების, როგორც გზამკვლევის, გამოყენება RAI-ით თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში.

(არ არსებობს რეკომენდაცია არასაკმარისი მტკიცებულების გამო)

პრეკლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ $BRAF^{V600E}$ (სერინ/თრეონინ კინაზას მაკოდირებელი გენი) მუტაციის არსებობა მნიშვნელოვნად ამცირებს ნატრიუმ-იოდის სიმპორტერის ექსპრესიას და RAI-ის ჩართვას (688).

თუმცა, ამჟამად არ მოგვეპოვება საკმარისი კლინიკური მონაცემები იმის გასარკვევად, $BRAF^{V600E}$-ის მუტაციის არსებობა ან არარსებობა, ან სხვა გენეტიკური ცვლილებები იქონიებს თუ არა გავლენას ადიუვანტური თერაპიის, ან ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის წარმატების ხარისხზე PTC-ის მქონე პაციენტებში, ან რამდენად არის გამართლებული რადიოაქტიური იოდის დოზების ცვლილება დაგეგმილი მკურნალობისას. PTC-ის მქონე 134 პაციენტის ქვეჯგუფის (T1aN0M0) მონაცემთა ანალიზით, მაკროსკოპული სიმსივნის რედიცივის სიხშირე RAI-ით არანამკურნალებ ჯგუფში შეადგენდა 0%-ს (მათგან 24% იყო BRAF-დადებითი), 39 BRAF-დადებით პაციენტში, რომელთანაც გამოიყენეს RAI, რეციდივის სიხშირე იყო 2.6%, ხოლო BRAF-ნეგატიურ პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ RAI-ით თერაპია რეციდივის სიხშირე იყო 1,7% (მთლიანი კვლევის შემდგომ, საშუალოდ, 5.3 წლის მანძილზე დაკვირვებით) (565). 97 პაციენტში, (T1aN0M0) რომლებთანაც ოპერაციის შემდგომ გამოყენებული იყო RAI, დაავადების ბიოქიმიური პერსისტენტულობა (რაც განისაზღვრება სტიმულირებული Tg-ის დონით >1 ნგ/მლ), 39 BRAF-დადებით პაციენტში წარმოადგენდა 13%-ს, ხოლო BRAF-ნეგატიურ პაციენტებში — 1.7%-ს; მოცემულ კვლევაში ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის დროს გამოყენებულ სტანდარტულ დოზას, შემთხვევათა უმრავლესობაში, წარმოადგენდა 30 mCi (565). იმ პაციენტთა შედარებით მცირე რიცხვი, რომელთაც ოპერაციის შემდგომ არ მიუღიათ RAI, ასევე, PTC-ის მქონე პაციენტების T1aN0M0 ქვეჯგუფში სტრუქტურული რეციდივის განვითარების

შედარებით დაბალი სიხშირე და ამ კვლევაში რანდომიზაციის არარსებობა ხელს უშლის RAI-ის თერაპიული ეფექტიანობის ანალიზს. ESTIMABL2 კვლევა გააანალიზებს BRAF-სტატუსის გავლენას გამოსავალზე (რეგისტრაციის ნომერი NCT01837745). არ არსებობს კვლევები, რომლებიც შეაფასებს RAI-ის თერაპიულ ეფექტიანობას ATA-ის მიხედვით მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში, თუმცა, სავარაუდოდ, მსგავს სიტუაციაში, $BRAF^{V600E}$ მუტაციის არსებობა, ან არარსებობა ნაკლებად მოახდენს გავლენას RAI-ის გამოყენებასთან დაკავშირებით მიღებულ გადაწყვეტილებაზე. ამგვარად, პოსტოპერაციულად RAI-ის გამოყენების განსაზღვრაში მოლეკულური ტესტირების როლი სრულად არ არის განსაზღვრული და საჭიროებს ამ მიმართულებით დამატებითი კვლევების ჩატარებას.

გარდა ამისა, აუცილებელია, ჩატარდეს რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევები (RCT) RAI-ის თერაპიულ ეფექტიანობასთან დაკავშირებით, ასევე, იდეალურ შემთხვევაში, უნდა მოხდეს სათანადო სტრატიფიცირება, ATA-ის რეციდივის რისკის ხარისხისა და სხვა, პროგნოზულად მნიშვნელოვანი ცვლადების შესაბამისად.

[B38] რამდენი ხნით უნდა შეწყდეს ლევოთიროქსინის მიღება RAI-ით ნარჩენის ქსოვილის აბლაციისთვის/მკურნალობისთვის ან დიაგნოსტიკური სკანირებისთვის მოსამზადებლად?

■ რეკომენდაცია 53

(A) თუ RAI-ით თერაპიამდე ან დიაგნოსტიკურ სკანირებამდე თირეოიდული ჰორმონების მიღების შეწყვეტა იგეგმება, LT4-ის მიღება უნდა შეწყდეს 3-4 კვირით ადრე. თუკი ლევოთიროქსინის შეწყვეტა მოხდა 4 ან მეტი კვირის მანძილზე, საწყის კვირებში შესაძლოა, ლევოთიროქსინი (LT4) ჩანაცვლდეს ლიოთირონინით (LT3) და ასეთ შემთხვევებში, LT3 უნდა მოიხსნას, სულ მცირე, RAI-ით სკანირებამდე/თერაპიამდე 2 კვირით ადრე. აუცილებელია TSH-ის დონის განსაზღვრა რადიოიზოტოპის შეყვანამდე, რათა შეფასდეს TSH-ის ზრდის ხარისხი.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) ზოგადად მიღებულია, რომ RAI-ით თერაპიისთვის მოსამზადებელ პერიოდში ან დიაგნოსტიკური ტესტირების წინა პერიოდში სამიზნე TSH იყოს >30 მსე/ლ, თუმცა, გაურკვეველია თუ რა არის TSH-ის ის ოპტიმალური დონე, რომელიც ასოცირებული იქნებოდა გრძელვადიანი გამოსავლის გაუმჯობესებასთან.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციამდე/თერაპიამდე ან სკანირებამდე თირეოტროპული ჰორმონით სტიმულაცია წარმოადგენს დიდი ხნის დამკვიდრებულ სტანდარტს, გამომდინარე იქედან, რომ ძველმა ობზერვაციულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის არასრულად რეზექცირებული სიმსივნეების მიერ ^{131}I-ის მნიშვნელოვანი ჩართვისთვის საჭიროა TSH-ის დონე >30 მსე/ლ (689). არსებობს რამდენიმე ობზერვაციული, ურთიერთსაწინააღმდეგო მტკიცებულება იმის შესახებ, არის თუ არა RAI-ის გამოყენების წინ, TSH-ის რამე კონკრეტული დონე დაკავშირებული RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის წარმატებასთან (692-696). საერთო ჯამში, არსებობს გაურკვევლობა, ფარისებრი ჯირკვლის ჩანაცვლებითი თერაპიის მოხსნის ფონზე, RAI-ით მკურნალობამდე TSH-ის ოპტიმალურ დონესთან დაკავშირებით გრძელვადიან გამოსავალზე მისი ეფექტების გათვალისწინებით.

[B39] შესაძლებელია თუ არა, ადამიანის რეკომბინანტული TSH (rhTSH) (თიროგენი) გამოყენებული იყოს თიროქსინის შეწყვეტის ალტერნატივად ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის, ან ადიუვანტური თერაპიისთვის მოსამზადებლად პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ტოტალური ან სუბტოტალური თირეოიდექტომია?

■ რეკომენდაცია 54

(A) ATA-ის კლასიფიკაციით რეციდივის დაბალი და საშუალო რისკის მქონე პაციენტებში ლიმფური კვანძების მასშტაბური დაზიანების გარეშე (მაგ., T1-T3, N0/Nx/Na1/M0), რომლებთანაც იგეგმება RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია ან ადიუვანტური თერაპია, მისაღებია, მათი მომზადება მოხდეს თიროქსინის მოხსნის ალტერნატიული მეთოდით, კერძოდ, rhTSH-ით სტიმულაციით. ეს ემყარება მტკიცებულებას, რომელიც აჩვენებს, რომ rhTSH-ის გამოყენებისას მოკლევადიანი ცხოვრების ხარისხი უმჯობესდება, ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის ეფექტიანობის თვალსაზრისით კი იგი არ ჩამორჩება ლევოთიროქსინის შეწყვეტით მიღებულ შედეგს და, ასევე, მრავალი ერთმანეთის დამადასტურებელი დაკვირვება აჩვენებს, რომ გრძელვადიან გამოსავალზე გავლენის თვალსაზრისით არ არის მნიშვნელოვანი სხვაობა.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) ATA-ის კლასიფიკაციით რეციდივის საშუალო რისკის პაციენტებთან, რომლებთანაც აღინიშნება ლიმფური კვანძების მასშტაბური დაზიანება (მრავალი კლინიკურად დაზიანებული ლიმფური კვანძი) შორეული მეტასტაზების გარეშე, შესაძლოა, განიხილებოდეს თიროქსინის მოხსნის ალტერნატივის სახით, RAI-ით ადიუვანტურ თერაპიამდე rhTSH-ით სტიმულაცია.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(C) ATA-ის კლასიფიკაციით რეციდივის მაღალი რისკის პაციენტებთან, რომლებთანაც აღინიშნება დაავადება სპეციფიკური ავადობისა და სიკვდილობის მაღალი რისკი, საჭიროა უფრო მეტი მონაცემი ხანგრძლივ პერიოდში rhTSH-ის საბოლოო გამოსავალზე გავლენის შემსწავლელი კვლევებიდან, სანამ RAI-ით ადიუვანტურ თერაპიამდე rhTSH-ით პაციენტების მომზადება იქნება რეკომენდებული.

(არ არსებობს რეკომენდაცია არასაკმარისი მტკიცებულების გამო)

(D) ATA-ის კლასიფიკაციით რეციდივის ნებისმიერი რისკის პაციენტებთან, რომლებთანაც სახეზეა

მნიშვნელოვანი თანმხლები დაავადება, რომელმაც შესაძლოა, ხელი შეუშალოს ლევოთიროქსინის მოხსნას, ასეთ პაციენტებში საფიქრებელია rhTSH-ის გამოყენება RAI-ის შეყვანამდე. თანმხლები დაავადებები, რომელმაც შესაძლებელია, ხელი შეუშალოს ლევოთიროქსინის მოხსნას, მოიცავს: (ა) მნიშვნელოვან სამედიცინო ან ფსიქიატრიულ მდგომარეობას, რომელიც შეიძლება, გამწვავდეს ჰიპოთირეოზის გამო, რაც გამოიწვევს სერიოზულ გვერდით მოვლენებს ან (ბ) თიროქსინის მოხსნის მიუხედავად, ენდოგენური TSH-ის დონის ადეკვატური მატების მიღწევის შეუძლებლობას.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

ამჟამად, მრავალი საერთაშორისო ორგანიზაციის, მათ შორის, შეერთებული შტატების საკვებისა და წამლის ადმინისტრაციისა (FDA) და კანადის ჯანდაცვის სამინისტროს მიერ, ნებადართულია ადამიანის რეკომბინანტული თირეოტროპინის (სავაჭრო დასახელება — Thyrogen) გამოყენება RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციისათვის მოსამზადებლად იმ პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ ნაწილობრივი ან ტოტალური თირეოიდექტომია, ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული კიბოს გამო და არ აქვთ შორეული მეტასტაზის არსებობის მტკიცებულება (FDA, www.accessdata.fda.gov; Health Canada, http://webprod.hc-sc.gc.ca).

ობზერვაციული კვლევის მონაცემები გვიჩვენებს, რომ ადამიანის რეკომბინანტული თირეოტროპული ჰორმონი (rhTSH) ზრდის შრატის TSH-ის დონეს პაციენტებში, რომლებშიც ვერ ხერხდება ენდოგენური TSH-ის ზრდა, და, ასევე, როგორც ჩანს, ამცირებს ჰიპოთირეოზთან ასოცირებულ გართულებებს, მნიშვნელოვანი სამედიცინო ან თანმხლები ფსიქიატრიული დაავადების მქონე პაციენტებში (697). კვლევის მიხედვით, hrTSH-ის გამოყენების შედეგად თავიდან იქნა აცილებული ისეთი გართულებების განვითარება, როგორიცაა ფსიქიატრიული დაავადებების დამძიმება, რესპირატორული და ცენტრალური ნერვული სისტემის (CNS) დაავადებების დეკომპენსაცია, გულის შეგუბებითი უკმარისობისა და კორონარული არტერიების დაავადების გამწვავება (697).

მრავალი RCT არის მიმართული დაბალი ან საშუალო რისკის მქონე DTC-ით დაავადებულ პაციენტებში, ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის მოკლევადიან გამოსავალზე ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების შეწყვეტასთან შედარებით rhTSH-ის გავლენის შესწავლაზე. 6 რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევის მიხედვით, ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული კიბოს (T1-T3, N1 ან N0, ყველა M0) მქონე პაციენტებში, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ შორეული მეტასტაზები და ჩაუტარდათ ნარჩენი ქსოვილის RAI-ით აბლაცია ^{131}I-ის 30-100 mCi დოზის გამოყენებით, ჩატარებული პროცედურის წარმატების სიხშირე მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა, hrTSH-ით სტიმულაციისა და თირეოიდული ჰორმონების შეწყვეტას შორის (691,698-702).

აღნიშნული კვლევებიდან 5 მათგანში ჩართული იყვნენ პაციენტები, რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ კისრის მეტასტაზირებული ლიმფური კვანძების რეზექცია (691,698-702) და ჩატარებული ქირურგიული ჩარევის მასშტაბებიდან გამომდინარე, შეგვიძლია, ვივარაუდოთ, რომ მეტასტაზები, ძირითადად, თავმოყრილი იყო კისრის ცენტრალურ ნაწილში. უკვე არსებული RCT-ების პოტენციურ არასანდოობას განაპირობებს ის ფაქტი, რომ კვლევები არ იქნა ჩატარებული ორმაგად ბრმა მეთოდით (იმიტომ, რომ ეს შეუძლებელი იყო). 5 RCT-ის შედეგების თანახმად, რომელშიც იკვლევდნენ ნარჩენი ქსოვილების აბლაციის პერიოდში ჯანმრთელობასთან ასოცირებულ სიცოცხლის ხარისხს, მიღებული შედეგი მნიშვნელოვნად უარესი იყო თირეოიდული ჰორმონების შეწყვეტის ჯგუფში hrTSH-ით სტიმულაციის ჯგუფთან შედარებით, რაც განპირობებული იყო ჰიპოთირეოზის კლინიკური ნიშნებით (691,699-702). მიუხედავად ამისა, RCT-ებიდან 3-ის შედეგების მიხედვით, რომელიც იკვლევდა ცხოვრების ხარისხზე გრძელვადიან გავლენას (59), კლინიკური გამოკვლევით, აბლაციიდან სამი ან მეტი თვის შემდეგ, არ გამოვლენილა მნიშვნელოვანი განსხვავება პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ hrTSH-ს და პაციენტებში, რომლებსაც შეუწყდათ თირეოიდული ჰორმონებით თერაპია, აბლაციისთვის მოსამზადებელ პერიოდში (699,701,702).

გრძელვადიან გამოსავალზე RAI-ით თერაპიისთვის მოსამზადებელ პერიოდში hrTSH-ით სტიმულაციისა და ჩანაცვლებითი თერაპიის შეწყვეტის შესადარებლად, არსებობს რამდენიმე ლიმიტირებულ მონაცემი. ზემოთ აღნიშნული RCT-ებიდან ერთ-ერთში, რომელშიც გაერთიანებული იყო ATA-ის კლასიფიკაციის მიხედვით დაბალი და საშუალო რისკის მქონე პაციენტების მონაცემები (700), 63-დან 51 პაციენტის დინამიკაში დაკვირვების შესახებ მონაცემები გამოქვეყნდა ძირითადი კვლევიდან, საშუალოდ, 3,7 წლის შემდეგ. ამ კვლევების მიხედვით, კისრის არეში რეციდივის გამო ხელახლა ჩატარებული ოპერაციების სიხშირე (პაციენტების 4%) ორივე ჯგუფში იდენტური იყო, სიკვდილობის გარეშე (706).

[B40] რა დოზით უნდა მოხდეს I131-ის გამოყენება ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის ან ადიუვანტური თერაპიის მიზნით?

■ რეკომენდაცია 55

(A) თუკი ტოტალური თირეოიდექტომიის შემდეგ ჩატარდება RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია, ATA-ის კლასიფიკაციით დაბალი ან საშუალო რისკის დიფერენცირებული კიბოს მქონე პაციენტთან, რომელსაც აღენიშნება დაბალი რისკის მახასიათებლები (მაგ., ცენტრალური კისრის ლიმფური კვანძების მიკრომეტასტაზები სხვა ცნობილი დიდი ზომის რეზიდუალური დაზიანების გარეშე ან ნებისმიერი სხვა არასახარბიელო ნიშან-თვისების გარეშე), ჩვეულებრივ, უპირატესობა ენიჭება RAI-ის დაბალი დოზით, საშუალოდ, 30 mCi გამოყენებას მაღალ დოზასთან შედარებით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, მაღალი ხარისხის მტკიცებულება)

(B) უფრო მაღალი დოზები შესაძლოა, განხილული იყოს პაციენტებთან, რომლებსაც ჩაუტარდათ ტოტალურ თირეოიდექტომიაზე უფრო მცირე მასშტაბის ოპერაცია, სადაც უფრო მეტია ნარჩენი ქსოვილის

მოცულობა, ან პაციენტებთან, რომლებთანაც განზრახულია ადიუვანტური თერაპიის გამოყენება.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 56

როდესაც RAI გამოიყენება საწყისი ადიუვანტური თერაპიის სახით თეორიულად საეჭვო მიკროსკოპული რეზიდუალური დაავადების სამკურნალოდ, რადიოიოდის დოზა მეტი უნდა იყოს ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციისთვის გამოყენებულ დოზასთან შედარებით და უნდა შეადგენდეს მაქსიმუმ 150 mCi-ის (შორეული მეტასტაზების არ არსებობის შემთხვევაში). უცნობია, ასეთ შემთხვევებში, უფრო მაღალი დოზის რუტინული გამოყენება (>150 mCi) შეამცირებს თუ არა სტრუქტურული დაავადების რეციდივის რისკს T3 და N1 დაავადების დროს.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია შესაძლოა, წარმატებულად ჩაითვალოს, Tg-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულების არარსებობის პირობებში, სტიმულირებული Tg-ის არადეტექტირებადი დონის არსებობის შემთხვევაში, ბირთვული ან სხვა დამადასტურებელი გამომსახველობითი კვლევების შედეგებთან ერთად, ან მათ გარეშე. ისეთი შემთხვევებისთვის, როდესაც Tg-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულები დადებითია, შეფასების ალტერნატიულ მეთოდს წარმოადგენს შემდგომ დიაგნოსტიკურ RAI-ით სკანირებაზე RAI-ის ხილული ჩართვის არარსებობა.

ამ სექციაში განხილულია მხოლოდ გამოქვეყნებული, ორიგინალური RTC-ები ან ამ კვლევათა სისტემური მიმოხილვები/მეტა-ანალიზები, რომლებიც შეისწავლის [131]I-ის სხვადასხვა დოზის გავლენას ნარჩენი ქსოვილის წარმატებული აბლაციის სიხშირეზე, ან ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს გამოსავალზე (ფარისებრი ჯირკვლის კიბოსთან ასოცირებული სიკვდილობისა და რეციდივების ჩათვლით), ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული კიბოს მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, რომელთაც მკურნალობა ჩაუტარდათ ტოტალური ან სუბტოტალური თირეოიდექტომიით და ქირურგიული ჩარევის შემდგომ არ გამოუვლინდათ დიდი ზომის რეზიდუალური დაავადება. ჩვენი ძიებით მიკვლეულ იქნა 6 RTC (692,699,701,714-716), რომელთა უმრავლესობაში პაციენტები და მედიცინის წარმომადგენლები არ იყვნენ ჩართული ორმაგად ბრმა კვლევაში (699,701,714-717).

ერთმანეთს შეადარეს [131]I-ის შემდეგი დოზები: 30 mCi vs 100 mCi — 4 კვლევაში (692,699,701,714); 50 mCi vs 100 mCi — 2 კვლევაში (715,716) და 30 mCi vs 60 mCi vs 100mCi დოზები 1 კვლევაში (717).

სხვადასხვა კვლევაში ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის წარმატებული საწყისი აბლაციის ხარისხი (როგორც განისაზღვრა პირველი ავტორების მიერ) ძალზე ვარიაბელურია; მიზეზები, რითაც აიხსნება კვლევებს შორის წარმატებული RAI-ით აბლაციის მაჩვენებლების ვარიაბელურობა, ბოლომდე ნათელი არ არის, თუმცა, ეს შესაძლებელია, გამოწვეული იყოს განსხვავებების არსებობით გამოსაკვლევ პოპულაციებს, ქირურგიული ჩარევის სისრულეებს, (ნარჩენი ქსოვოლის ზომა), ან შედეგის შესაფასებლად გამოყენებული მეთოდების სენსიტიურობებს შორის (როგორიცაა Tg-ის დონე ან დიაგნოსტიკური გამომსახველობითი კვლევები). Mallick et al.-ის მიხედვით (699), ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის შემდგომ მოკლევადიანი (რამდენიმე კვირაში განვითარებული) გვერდითი ეფექტები უფრო ხშირი იყო პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ 100 mCi დოზით, 30 mCi-თან შედარებით; ანალოგიური ტენდენციის შესახებ იტყობინებოდნენ Maenpaa et al. (714).

საერთო ჯამში, კვლევების მიხედვით, რომელიც ადარებდა RAI-ის ორი სხვადასხვა დოზის ეფექტს, განსაკუთრებით კი იმ კვლევებში, სადაც აბლაციის წარმატების სიხშირე მაღალი იყო, აღმოჩნდა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის წარმატებით აბლაციის სიხშირე პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ ტოტალური ან სუბტოტალური თირეოიდექტომია, 30 mCi დოზისა და 100 mCi დოზის გამოყენებით ნამკურნალებ პაციენტებში ერთნაირი იყო. მცირე რაოდენობის კვლევების შედეგებზე დაყრდნობით, მოკლევადიანი გვერდითი ეფექტების განვითარების სიხშირე, 30 mCi დოზასთან შედარებით, შეიძლება, უფრო მაღალი იყოს [131]I-ის 100 mCi დოზის გამოყენების შემთხვევაში. ხელმისაწვდომია RCT-ის ლიმიტირებული გრძელვადიანი მონაცემები ნარჩენი ქსოვილის აბლაციასა და ადიუვანტურ თერაპიაზე სხვადასხვა დოზის გავლენასთან დაკავშირებით, თუმცა, ნარჩენი ქსოვილის აბლაციისას შედარებით დაბალი დოზების გამოყენებისას ფარისებრი ჯირკვლის კიბოსთან ასოცირებული რეციდივისა და სიკვდილობის მაჩვენებელი არ განსხვავდება შედარებით მაღალი დოზების გამოყენებისას მიღებული იმავე მაჩვენებლისაგან. ბოლო პერიოდში ჩატარებული ოთხი სისტემური კვლევისა და მეტა-ანალიზის დასკვნები ამყარებს ზემოთაღნიშნულ მონაცემებს (718-721), თუმცა, კვლევაში მონაწილეობისთვის, წინასწარ განსაზღვრული ზოგი კრიტერიუმი, ზოგადად, არ იყო ისეთი მკაცრი, როგორც ჩვენ მიერ მოწოდებულ მიმოხილვაში (განსაკუთრებით ისეთი ცვლადებისათვის, როგორიცაა პირველადი ქირურგიული ჩარევის მოცულობა, ან Tg-ის საზღვრების სიმკაცრის როლი ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის წარმატების განსაზღვაში);

2009 წელს ATA-ის გაიდლაინის სამუშაო ჯგუფის მიერ, რეზიდუალურ მიკროსკოპულ დაავადებაზე ეჭვისას, ან DTC-ის აგრესიული ჰისტოლოგიური ფორმის სამკურნალოდ, ადიუვანტული თერაპიისათვის რეკომენდებული იქნა RAI-ის ფიქსირებული დოზები 100-200 mCi-ის ფარგლებში (25). მას შემდეგ, სულ მცირე, ხუთი მონოცენტრული რეტროსპექტული კვლევით შედარდა სხვადასხვა ფიქსირებული დოზით ჩატარებული RAI-ით ადიუვანტური თერაპიის შედეგები, ATA-ის მიხედვით საშუალო და მაღალი რისკის, შორეული მეტასტაზების არმქონე პაციენტებში (723-726). Castagna et al.-ის (723) მიხედვით, დაავადების პერსისტენტულობისა და რეციდივის მონაცემთა შედარებით ATA-ის საშუალო რისკის მქონე 225 პაციენტში, რომელთა ნაწილს RAI-ით ადიუვანტული თერაპია ჩაუტარდა დოზით 30-50 mCi, ხოლო დანარჩენ ნაწილს — ≥100 mCi დოზით, ამ ორ ჯგუფს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება ნაჩენი ქსოვილის აბლაციის წარმატების ხარისხსა თუ დაავადების გრძელვადიანი პერსისტენტულობის/რეციდივის მაჩვენებელს შორის არ დაფიქსირებულა. თუმცა, საკვლევ ჯგუფებს შორის

არსებობდა გარკვეული სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება, რამაც შესაძლოა, გავლენა მოახდინა კვლევის შედეგებზე; მაგალითად: მაღალი დოზით ნამკურნალებ ჯგუფში მამაკაცების და ლატერალური კისრის ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების მქონე პაციენტების მეტი რაოდენობა, ასევე, დინამიკაში კონტროლის ხანგრძლივი პერიოდი (რაც ზრდის დაავადების აღმოჩენის საშუალებას) (723).

საერთო ჯამში, არსებობს მცირე მტკიცებულება იმასთან დაკავშირებით, რომ RAI-ით ადიუვანტური თერაპიისას დოზების ზრდა აუცილებლად დაკავშირებულია კლინიკური გამოსავლის გაუმჯობესებასთან ATA-ის კლასიფიკაციით საშუალო ან მაღალი რისკის მქონე პაცენტებში, რომელთაც არ აღენიშნებათ პერსისტიული დაავადება. არსებობს მნიშვნელოვანი, დაუკმაყოფილებელი მოთხოვნილება RCT-ებზე, რომლებიც შეისწავლიდა RAI-ისთან ასოცირებულ გამოსავალს, სიცოცხლის ხარისხსა და ტოქსიკურობას ATA-ის მიხედვით საშუალო ან მაღალი რისკის მქონე იმ პაციენტებში, რომელთაც არ აღენიშნებათ დიდი ზომის რეზიდუალური დაავადება ან შორეული მეტასტაზები.

[B41] ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციისთვის მოსამზადებელ პერიოდში საჭიროა თუ არა დიეტა იოდის დაბალი შემცველობით?

■ რეკომენდაცია 57

იოდის დაბალი შემცველობის დიეტის (LID) 1-2 კვირის განმავლობაში გამოყენება უნდა განიხილებოდეს პაციენტებში, რომლებიც ემზადებიან ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციისთვის ან RAI-ით მკურნალობისთვის.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

RAI-ით თერაპიის დაგეგმვისას მნიშვნელოვანია ექიმის მიერ პაციენტების გამოკითხვა, ახლო წარსულში იოდის მაღალ დოზასთან შესაძლო კავშირის შესახებ (მაგ.: ინტრავენური კონტრასტი, ამიოდარონი და სხვ.) არ არსებობს კვლევები, რომელიც შეისწავლის RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციისა თუ მკურნალობის წინ იოდის დაბალი შემცველობის დიეტის (LID) გამოყენების გრძელვადიან გავლენას დაავადებასთან ასოცირებული რეციდივის ან სიკვდილობის სიხშირეზე. ობზერვაციული კვლევების ბოლოდროინდელი მიმოხილვით, ყველაზე შესწავლილი LID-ით ნებადართულია იოდის, 50 მკგ/დღეში დოზით მიღება RAI-მდე 1-2 კვირის განმავლობაში. იოდის დაბალი შემცველობის დიეტის არ გამოყენებასთან შედარებით, LID-ის დაცვა ასოცირებულია შარდით იოდის ექსკრესიის შემცირებასთან, ასევე, ფარისებრი ჯირკვლის მიერ ^{131}I-ის ათვისების ზრდასთან (727).

არსებობს ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის გამოსავალის წარმატებაზე LID-ის გავლენასთან დაკავშირებით (727), ამასთან, საუკეთესო ხელმისაწვდომი მტკიცებულებები შემოიფარგლება რეტროსპექტული ანალიზით, ისტორიული კონტროლის გამოყენებით (728,729).

კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობას იღებდა ჯამში 120 პაციენტი, LID-ის არ შესრულებასთან შედარებით, 4 დღის განმავლობაში დიეტის დაცვა იოდის დაბალი შემცველობით (ზღვის პროდუქტები შეზღუდული იყო 1 კვირის განმავლობაში), ასოცირებული იყო ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის წარმატების უფრო მაღალ სიხშირესთან (წარმატება განისაზღვრა კისრის არეში აქტიური სიმსივნური პროცესის არ არსებობით და სტიმულირებული Tg-ის დონით (<2 ნგ/მლ)) (728). კვლევაში, რომელიც მოიცავდა 94 პაციენტს, ერთმანეთს შეადარეს 10-14 დღის მანძილზე უფრო მკაცრი LID-ისა და ნაკლებად მკაცრი დიეტის (რაც გულისხმობდა მხოლოდ მარილის/ვიტამინების/ზღვის პროდუქტის შეზღუდვას) მონაცემები, შედეგად მიღებული უარყოფითი ^{131}I-ით სკანირების მიხედვით, ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის წარმატება ამ ორ ჯგუფში მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა (729). RAI-ით თერაპიამდე LID-ის დაცვის ოპტიმალური სიმკაცრე და ხანგრძლივობა არ არის ცნობილი.

46 პაციენტისგან შემდგარი ჯგუფის რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევის მიხედვით, RAI-ით სკანირებამდე LID-ზე 2 კვირის განმავლობაში და 3 კვირის მანძილზე მყოფ პაციენტების შორის ^{131}I-ის ათვისებისა და შარდით იოდის გამოყოფის შემცირების მხრივ მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირდა (730), რაც მიუთითებს იმაზე, რომ იოდის დაბალი შემცველობის დიეტის 2 კვირაზე მეტად გახანგრძლივების საჭიროება არ არსებობს.

თუმცა, პაციენტებში, რომლებსაც არ ჰქონდათ სპეციალურად გამოწერილი დიეტა იოდის დაბალი შემცველობით, შარდში იოდის გამოყოფასა და ფარისებრი ჯირკვლის აბლაციის წარმატების ხარისხს შორის კავშირი არ დაფიქსირდა (731); აღნიშნულ კვლევაში LID-ზე მყოფ ჯგუფთან შედარების არარსებობამ შესაძლოა, შეზღუდოს დასკვნების განზოგადების შესაძლებლობა სიტუაციებში, სადაც დანიშნულია LID. თუმცა, მსგავსი აღმოჩენების საფუძველზე შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ კლინიკური კვლევებისა და იოდით კონტამინაციაზე ეჭვის არსებობის გარდა, შარდით იოდის ექსკრეციის რუტინული კვლევა საჭირო არ არის. მიუხედავად იმისა, რომ LID შესაძლოა, იყოს რთული და არასასიამოვნო, სერიოზული გვერდითი ეფექტები შედარებით იშვიათია (727), მაგ.: როგორიცაა სიცოცხლისთვის საშიში ჰიპონატრიემია. ასეთი სერიოზული გვერდითი ეფექტი, ძირითადად, გამოვლინდა ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ჩანაცვლებით თერაპიაზე მყოფ ხანდაზმულ პაციენტებში დაავადების მეტასტაზური გავრცელებით, რომლებიც, ზოგჯერ, იტარებდნენ მკურნალობას თიაზიდური შარდმდენით და შემთხვევათა უმრავლესობაში, იმყოფებოდნენ LID-ზე 1 კვირაზე მეტი ხნის განმავლობაში (732).

მნიშვნელოვანია, LID-ის დროს არ შეიზღუდოს არაიოდიზებული მარილის გამოყენება, რადგან ეს შესაძლოა, დაკავშირებული იყოს ჰიპონატრიემიასთან, განსაკუთრებით, პაციენტებში, რომლებსაც შეწყვეტილი აქვთ ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის მიღება. პაციენტებისათვის იოდის დაბალი შემცველობის დიეტის რამდენიმე მაგალითი განხილულია შემდეგ სტატიებში.

ვებ-გვერდები: ATA (www.thyroid.org/faq-low-iodine-diet/), ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს გადარჩენილთა ასოციაცია (ThyCa: Thyroid Cancer Survivors' Association, Inc.), (http://thyca.org/rai.htm#diet), სიცოცხლის სინათლის ფონდი (Light of Life Foundation), (www.checkyourneck.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

com/About-Thyroid-Cancer/Low-Iodine-Cookbook), და ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, კანადა (Thyroid Cancer Canada) (www.thyroidcancercanada.org/userfiles/files/ LID_English_Aug_2013_final.pdf).

[B42] უნდა ჩატარდეს თუ არა RAI-ით მკურნალობის შემდგომი სკანირება ადიუვანტური თერაპიის ან ნარჩენის ქსოვილის აბლაციის შემდგომ პერიოდში?

■ რეკომენდაცია 58

RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის ან თერაპიის შემდეგ რეკომენდებულია მთელი სხეულის სკანირება (WBS) — SPECT/CT-ის დახმარებით ან მის გარეშე, რათა განისაზღვროს დაავადების სტადია და მოხდეს RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე ნებისმიერი სტრუქტურული ცვლილების დოკუმენტირება.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

პოსტთერაპიულად, RAI-ით სკანირების გამოყენების შესახებ არსებული ლიტერატურა ძირითადად დაფუძნებულია მონოცენტრულ რეტროსპექტულ კვლევებზე (643,733-736), რომელთაგან ბევრში ჩართული პაციენტების შედარებით დიდი ნაწილი მიეკუთვნებოდა ATA-ის მიხედვით საშუალო ან მაღალი რისკის კატეგორიას (643,733,734). პრე- და პოსტ-თერაპიული RAI-ით სკანირების შედეგების შედარებით დადგინდა, რომ პოსტთერაპიული სკანირების შედეგად აღმოჩენილი ახალი დაზიანებების სიხშირე მერყეობდა 6%-დან 13%-მდე. კვლევაში, რომელიც შეისწავლიდა ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის შემდგომ ჩატარებული სკანირების შედეგებს, დაავადების სტადია შეიცვალა პაციენტების 8.3%-ში (735). ძველ ლიტერატურაში აღნიშნულია, რომ პოსტთერაპიულ სკანირებაზე, 39 შემთხვევიდან 31%-ში დაფიქსირდა ახალი წარმონაქმნის არსებობა, მაგრამ ეს მონაცემი მოიცავს ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის კერებსაც მაშინ, როდესაც პაციენტთა თითქმის მესამედს (39-დან 12-ს), პირველადი ქირურგიული ჩარევის შემდეგ აღენიშნებოდა ჯირკვლის მოზრდილი ნარჩენი ქსოვილის არსებობა (736). პოსტთერაპიული სკანირების ბოლო ლიტერატურის მიხედვით, ^{131}I-ის დოზები მერყეობდა 30-300 mCi ფარგლებში (733-735), ხოლო სკანირების ვადა მოიცავდა RAI-ით თერაპიის შემდგომ 2-12 დღიან შუალედს (643,733-735,737,738), კვლევათა ნაწილში დანიშნული იყო მოსამზადებელი დიეტა იოდის დაბალი შემცველობით (643,735,738), ხოლო დანარჩენ ნაწილში LID არ იქნა გამოყენებული (733,734).

პოსტთერაპიული RAI-ით სკანირებისა და SPECT/CT-ის შეთავსებით გამოყენების მოსალოდნელი სარგებელი შესწავლილი იქნა მრავალ პროსპექტულ (737,739,740) და რეტროსპექტულ კვლევაში (741-743). აღნიშნული კვლევების უმეტესობაში (737,739-742) დაავადების დადასტურება მოხდა ისეთი მეთოდების დახმარებით, როგორიცაა ალტერნატიული გამომსახველობითი კვლევები, ჰისტოპათოლოგია, ან დაკვირვება დინამიკაში.

ყველა პოსტთერაპიული სკანირების მონაცემზე რუტინულად კისრის/გულმკერდის SPECT/CT კვლევის მონაცემის დამატების შედეგად, პაციენტთა 6.4%-ში (109-დან 7 პაციენტი) მოხდა პოსტოპერაციულად ATA-ის მიხედვით რეციდივის რისკის შეფასების ცვლილება (743), მკურნალობის სტრატეგიაზე ზემოქმედება შემთხვევათა, დაახლოებით, 2%-ში (742) და დამატებითი გამომსახველობითი კვლევების საჭიროების შემცირება — შემთხვევათა 20%-ში (148-დან 29 შემთხვევაში). ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით, რომელიც შეისწავლიდა კისრის/გულმკერდის SPECT/CT-ის რუტინულ კვლევას პოსტთერაპიულ სკანირებასთან კომბინაციაში, პაციენტთა 22%-ში (148-დან 32 პირში) SPECT/CT-ით გამოვლინდა იოდის ჩართვის უნარის არმქონე, უხეში დაზიანების კერები, თუმცა, ძირითადი პათოლოგიური დიაგნოზი ან აღნიშნული კერების გრძლევადიანი კლინიკური მნიშვნელობა მკაფიოდ არ იქნა აღწერილი (ფილტვებში „პატარა" კვანძების არსებობა 19 პაციენტის შემთხვევაში, შუასაყარში <5მმ-ის ლიმფური კვანძები 10 პაციენტში და ძვლის ოსტეოლიზური მეტასტაზები 3 პაციენტში) (743).

ისეთ შემთხვევებში, როდესაც SPECT/CT-ის წარმოება პოსტთერაპიულ RAI-ით სკანირებასთან კომბინაციაში შესაძლებელი არ არის, კლინიკური მსჯელობა უნდა აჭარბებდეს ალტერნატიული გამომსახველობითი კვლევების გამოყენების საჭიროებას ისეთი ფაქტორების გათვალისწინებით, როგორიცაა დაავადების კლინიკურ-პათოლოგიური სტადია, ქირურგიული ჩარევის სისრულე, შეუსაბამო თირეოგლობულინემია და RAI-ით პოსტთერაპიული სკანირების შედეგი (თუ ჩატარდა).

[B43] ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს ადრეული მართვა

[B44] რა ხარისხით უნდა მოხდეს TSH-ის სუპრესია საწყის ეტაპზე?

■ რეკომენდაცია 59

(A) ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს რეციდივის მაღალი რისკის პაციენტებში TSH-ის საწყისი სუპრესიის დონე რეკომენდებულია, იყოს <0.1 მერთ/ლ

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს რეციდივის საშუალო რისკის პაციენტებში TSH-ის საწყისი სუპრესიის დონე რეკომენდებულია, იყოს 0.1-0.5 მერთ/ლ

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(C) ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს რეციდივის დაბალი რისკის პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია და, რომლებთანაც შრატის Tg-ის დონე არ ისაზღვრება, TSH შესაძლოა, შენარჩუნდეს რეფერენსული მაჩვენებლების ქვედა ნახევარში (0.5-2 მერთ/ლ). ამის პარალელურად აუცილებელია დინამიკაში მჭიდრო მეთვალყურეობა რეცივის დროული გამოვლენის მიზნით. მსგავსი რეკომენდაციები შეიძლება, იყოს გამოყენებული დაბალი რისკის პაციენტებთან, რომლებთანაც არ ჩატარებულა ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია და Tg-ის დონე აქვთ არადეტექტირებადი.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(D) ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს დაბალი რისკის პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ნარჩენი ქსოვი-

ლის აბლაცია და აღენიშნებათ Tg-ის დაბალი, თუმცა, განსაზღვრადი (რედ. შენიშვნა) დონე, TSH შესაძლოა, შენარჩუნდეს ნორმის ქვედა ზღვარზე ოდნავ დაქვეითებული (0.1-0.5 მერთ/ლ). ამის პარალელურად აუცილებელია დინამიკაში მჭიდრო მეთვალყურეობა რეცივის დროული გამოვლენის მიზნით. მსგავსი რეკომენდაციები შეიძლება, გამოყენებული იყოს დაბალი რისკის პაციენტებთან, რომლებთანაც არ ჩატარებულა ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია, თუმცა, Tg-ის დონე შეიძლება, ჰქონდეთ მკვეთრად უფრო მაღალი. მათთანაც უნდა გაგრძელდეს დაკვირვება რეციდივის აღმოჩენის მიზნით.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(E) დაბალი რისკის პაციენტებთან, რომლებსაც ჩაუტარდათ ლობექტომია, TSH შესაძლოა, შენარჩუნდეს ნორმის ქვედა ნახევრის ფარგლებში (0.5-2 მერთ/ლ) და, ამის პარალელურად, გაგრძელდეს დინამიკაში მჭიდრო მეთვალყურეობა. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებით თერაპია შესაძლოა, საჭირო არ იყოს იმ პაციენტებში, რომლებთანაც TSH თავისთავად ნარჩუნდება ამ სამიზნე ფარგლებში.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს უჯრედების ზედაპირზე ხდება TSH-ის რეცეპტორების ექსპრესია და კიბოს უჯრედები TSH-ით სტიმულაციაზე რეაგირებს სხვადასხვა თირეოიდსპეციფიური ცილის (თირეოგლობულინი, ნატრიუმ-იოდის სიმპორტერი) ექსპრესიისა და უჯრედების ზრდის სიჩქარის მატებით (744). TSH-ის დათრგუნვა LT4-ის სუპრაფიზიოლოგიური დოზებით, ჩვეულებრივ, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებში გამოიყენება რეციდივის რისკის დაქვეითების მიზნით (275,671,745-747). მეტა-ანალიზის შედეგებმა გაამყარა მოსაზრება, ძირითადი არასასურველი კლინიკური მოვლენების განვითარების პრევენციის მიზნით TSH-ის სუპრესიული თერაპიის ეფექტიანობასთან დაკავშირებით (RR=0.73 [CI=0.60-0.88], $p<0.05$) (745).

იაპონიაში ჩატარებულმა RCT კვლევებმა აჩვენა (748), რომ დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებელი ნორმალური TSH-ის (0,4-5 მსე/ლ) მქონე პაციენტებსა და LT4-ით სუპრესიულ თერაპიაზე მყოფ პაციენტებში (TSH <0.01 მსე/ლ) თანაბარი იყო. რეზიდუალური დაავადების მოცულობა აღნიშნულ პაციენტებში არის გაურკვეველი იმდენად, რამდენადაც უმეტესობას არ ჩაუტარდა ტოტალური თირეოიდექტომია ან RAI-ით აბლაცია და Tg-ის დონის განსაზღვრა ან მონიტორირება, რაც ართულებს ჩრდილოეთ ამერიკის მიდგომასთან პირდაპირი შედარების საშუალებას. რეტროსპექტულმა და პროსპექტულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ TSH-ის <0.1 მსე/ლ დონემდე სუპრესიამ შესაძლოა, გააუმჯობესოს გამოსავალი თირეოიდული კიბოთი დაავადებულ მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში (275,749), თუმცა, მსგავსი მტკიცებულება დაბალი რისკის მქონე პაციენტებთან მიმართებით არ არის დოკუმენტირებული. TSH-ის დათრგუნვა, უფრო მაღალი ხარისხით, <0.03 მსე/ლ დონემდე დამატებითი სარგებელის მომტანი არ აღმოჩნდა (746). 2936 პაციენტისგან შემდგარი ჯგუფის პროსპექტული, არარანდომიზებული კოჰორტული კვლევით აღმოჩნდა, რომ გადარჩენადობის საერთო მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა TSH-ის არადეტექტირებად დონემდე დათრგუნვით პაციენტებში, რომელთაც NTCTCSG კლასიფიკაციის მიხედვით აღენიშნებათ დაავადების III ან IV სტადია. გამოსავალი, ასევე, გაუმჯობესდა TSH-ის სუპრესიით (არადეტექტირებად ფარგლებში) NTCTCSG-ის მიხედვით დაავადების II სტადიის მქონე პაციენტებში; თუმცა, ამ უკანასკნელ ჯგუფში, TSH-ის არადეტექტირებად დონემდე დათრგუნვით, დამატებითი სარგებელი არ გამოვლინდა. NTCTCSG კლასიფიკაციით II სტადიის პაციენტები განსხვავდებიან AJCC/UICC-ის კლასიფიკაციის მიხედვით II სტადიის პაციენტებისაგან. TSH-ის დათრგუნვამ NTCTCSG-ის მიხედვით დაავადების I სტადიის პაციენტებში სარგებელი არ გამოავლინა. სხვა კვლევაში დადგინდა დადებითი კავშირი სისხლში TSH-ის დონეს, რეციდივის განვითარების რისკსა და კიბოსთან ასოცირებულ სიკვდილობას შორის (64 HAUGEN ET AL.) (750).

TSH-ის სუპრესიის გვერდითი ეფექტები მოიცავს სუბკლინიკური თირეოტოქსიკოზის ცნობილ გართულებებს, როგორიცაა სტენოკარდიის გამწვავება გულის იშემიური დაავადების მქონე პაციენტებში, წინაგულთა ფიბრილაციის რისკის ზრდა ასაკოვან პაციენტებში (751) და ოსტეოპოროზის განვითარების რისკის მატება პოსტმენოპაუზური ასაკის მქონე ქალებში (748,752-754). აქედან გამომდინარე, ცალკეული პაციენტისთვის TSH-ის ოპტიმალურმა სამიზნე დონემ უნდა დააბალანსოს TSH-ის სუპრესიით მიღებული პოტენციური სარგებელი სუბკლინიკური თირეოტოქსიკოზით გამოწვეულ, მოსალოდნელ ზიანთან მიმართებით, განსაკუთრებით, ჯანმრთელობის ისეთი მდგომარეობის დროს, რომელიც შეიძლება, გამწვავდეს TSH-ის აგრესიული სუპრესიით.

ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკის მქონე პაციენტებისათვის, რომელთაც ჩატარებული აქვთ ლობექტომია, არსებობს მცირე მტკიცებულება TSH-ის სამიზნე დონესთან ან თირეოიდული ჰორმონის გამოყენებასთან დაკავშირებით. იმ კვლევათა უმრავლესობაში, რომელიც აფასებს აღნიშნულ პაციენტებში ლობექტომიას, არ განიხილება TSH-ის სამიზნე დონე ან თირეოიდული ჰორმონებით თერაპიის გამოყენება, ან აღნიშნულია, რომ კვლევის შესასწავლ ბაზაში ეს მონაცემები არ იყო ხელმისაწვდომი (318,323-327). Vaisman et al.-ის (328) მიხედვით „ლობექტომიის შემდგომ ლევოთიროქსინის დანიშვნა ხშირად არ ხდებოდა ისეთ სიტუაციებში, როდესაც პაციენტი ახერხებდა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური ტესტების ნორმის საზღვრებში შენარჩუნებას,“ მაშინ, როდესაც Matsuzu et al.-ის მიხედვით (322) „TSH-ის სუპრესიული თერაპია გამოიყენებოდა პოსტოპერაციულად შემთხვევათა უმეტესობაში, მაგრამ კვლევაში არ ხდებოდა პაციენტების TSH-ის დონის ანალიზი “.

Ebina et al.-ის მიხედვით, (755) ბოლო კვლევის მეშვეობით მოხდა იმ დაბალი რისკის მქონე პაციენტების მონაცემების რეტროსპექტული ანალიზი, რომელთაც ჩაუტარდათ ლობექტომია და არ იმყოფებოდნენ თირეოიდული ჰორმონით თერაპიაზე. საშუალოდ 8.3 წლის მანძილზე დინამიკაში კონტროლის მონაცემებით, 674 პაციენტიდან, რომლებსაც ჩაუტარდათ ლობექტომია,

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

მხოლოდ 13%-ში მოხდა მძიმე ჰიპოთირეოზის განვითარება. 10 წლიანი მიზეზ სპეციფიური და დაავადება სპეციფიური გადარჩენადობის მაჩვენებლები მსგავსი იყო პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ თირეოიდექტომია და იმ პაციენტებში, რომელთანაც განხორციელდა შედარებით მცირე მასშტაბის ოპერაციული ჩარევა, თუმცა, პაციენტებში, რომელთაც მხოლოდ ლობექტომია უტარდებოდათ, ხშირად საჭირო იყო კისრის იფსილატერალური ცენტრალური დისექცია. საჭიროა ამ მიმართულებით დამატებითი კვლევების ჩატარება, რაც დაეხმარება იმ პაციენტთა მართვას, რომელთაც ჩაუტარდათ ლობექტომია დაბალი რისკის DTC-ის გამო.

[B45] აქვს თუ არა რამე როლი ადიუვანტურ გარეგან სხივურ თერაპიას ან ქიმიოთერაპიას ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მკურნალობაში?

[B46] გარეგანი სხივური თერაპია

■ რეკომენდაცია 60

პირველადი კიბოს სრული ოპერაციული ამოკვეთის შემდეგ, კისრის ადიუვანტური გარეგანი სხივური თერაპიის რუტინულად გამოყენებას, არ აქვს არავითარი როლი ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მკურნალობაში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

DTC-ს მქონე პაციენტებში ადიუვანტური კისრის/ფარისებრი ჯირკვლის სარეცლის ლოკალური/რეგიონული სხივური თერაპიის გამოყენება კამათის საგნად რჩება. კერძოდ, სხივური თერაპიის გამოყენებას, საწყისი/პირველადი ქირურგიის/თირეოიდექტომიის კონტექსტში, არ გააჩნია მნიშვნელოვანი ლიტერატურული მხარდაჭერა. დაფიქსირებულია ამ თერაპიაზე დადებითი პასუხი პაციენტებს შორის ლოკალურად გავრცელებული დაავადებით, (756,757) ასევე, რეციდივისგან თავისუფალი და მიზეზ სპეციფიური გადარჩენადობის მაჩვენებლების გაუმჯობესება 60 წელს გადაცილებულ პაციენტებში დაავადების ექსტრათირეოიდული გავრცელებით, თუმცა, მცირე ზომის ნარჩენი სიმსივნური კერით; ასეთ პაციენებში შესაძლებელია, განიხილებოდეს სხივური თერაპიის სელექციური გამოყენება (758). გაურკვეველი რჩება, აქვეითებს თუ არა გარეგანი სხივური თერაპია, კისრის პირველადი ქირურგიის და/ან RAI-ით მკურნალობის შემდეგ, რეციდივის განვითარების რისკს აგრესიული ჰისტოლოგიური ქვეტიპების მქონე პაციენტებში (759).

თუმცა, კონკრეტულ პაციენტებთან მიმართებით, რომელთაც პალიატიური მიზნით ჩატარებული აქვთ კისრის მიდამოს მრავალი განმეორებითი, სერიული ოპერაცია, დაავადების ლოკალური/რეგიონალური რეციდივის გამო, შესაძლოა, განხილულ იქნას ადიუვანტური EBRT-ის გამოყენება. ამ პირობებში, მკაცრად უნდა იქნას აწონ-დაწონილი მოსალოდნელი დამატებითი სერიული ოპერაციის რისკი EBRT რისკთან შედარებით, რათა მოხდეს ინდივიდუალური, ოპტიმალური გადაწყვეტილების მიღება ყველა პაცინეტისთვის. მიდგომა პაციენტებთან, რომელთაც ჩატარებული აქვთ სიმსივნის არასრული ამოკვეთა, განხილულია სხვა სექციაში (რეკომენდაცია 72).

[B47] სისტემური ადიუვანტური თერაპია

■ რეკომენდაცია 61

რუტინულად სისტემურ ადიუვანტურ თერაპიას არ აქვს არავითარი როლი ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მქონე პაციენტებში. (RAI-ით თერაპიისა და ლევოთიროქსინით TSH-ის სუპრესიული თერაპიის გარდა)

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

არ არსებობს კლინიკური კლევებიდან მიღებული მონაცემები, რომელიც მიუთითებს, რომ ნებისმიერი ადიუვანტური თერაპია, RAI-ის და/ან LT4-ით TSH-ის სუპრესიული თერაპიის გარდა, DTC-ის მქონე პაციენტებში სარგებლის მომტანია. უფრო მეტიც, ვინაიდან DTC-ის მქონე პაციენტებისთვის, სრული რემისიით და დაავადების სისტემური აქტიურობის ნიშნებით, პროგნოზი არის კარგი — და, ამასთანავე, როგორც ტოქსიკურობა, ასევე, სიკვდილის რისკი კინაზას ინჰიბიტორით თერაპიისას არის საყურადღებო — ამ პრეპარატების ადიუვანტური მიზნით გამოყენებისას, პაციენტთა უმეტესობაში, ტოქსიკურობამ/რისკებმა დიდი შანსია, გადაჭარბოს მოსალოდნელ თერაპიულ სარგებელს. საკითხი, თუ რამდენად არის შესაძლებელი დაავადების რეციდივის საკმაოდ მაღალი, სამომავლო რისკების მქონე DTC-ის პაციენტების პოპულაციის იდენტიფიცირება, რათა გამართლდეს ადიუვანტური სისტემური თერაპიის გამოყენება, მასთან ასოცირებული რისკების მიუხედავად, (RAI-ის და/ან LT4-ით TSH სუპრესიული თერაპიის გარდა), გაურკვეველი რჩება.

დოქსორუბიცინი შესაძლოა, იყოს სხივური თერაპიის სენსიტაიზერი ფარისებრი ჯირკვლის ზოგიერთ სიმსივნესთან მიმართებაში (760) და შესაძლებელია, განხილული იქნას პაციენტებისთვის, დაავადების ლოკალური გავრცელებით, რომლებსაც უტარდებათ სხივური თერაპია. არ არის დამტკიცებული, მზარდი Tg-ისა და ანატომიური დაავადების არაიდენტიფიცირებული პროგრესირების მქონე პაციენტებს, გააჩნიათ თუ არა დაავადების განვითარების საკმარისად მაღალი სამომავლო რისკები იმისათვის, რომ RAI-ის და/ან LT4-ით TSH სუპრესიული თერაპიის გარდა, ადიუვანტური თერაპიის გამოყენება გამართლებული იყოს.

სექცია C

[C1] DTC: ხანგრძლივი მართვისა და შორსწასული კიბოს მართვის გაიდლაინები

[C2] რა წარმოადგენს ხანგრძლივი მკურნალობის შესაბამის მახასიათებლებს?

პაციენტებში, რომლებიც ითვლებიან დაავადებისგან თავისუფლად, ხანგრძლივი მეთვალყურეობის მთავარი მიზანი შესაძლო რეციდივის აქტიური მეთვალყურეობაა. მაღალი სპეციფიკურობის ტესტების მეშვეობით შესაძლებელია დაავადების რეციდივის დაბალი ალბათობის მქონე პაციენტების იდენტიფიცირება, ეს კი იძლევა მართვის ნაკლებად აგრესიული სტრატეგიების გამოყენების საშუალებას, რაც მეტად ხარჯთეფექტიანი და უსაფრთხოა. ანალოგიურად, რეციდივის მაღალი რისკის მქონე პაციენტები იმყოფებიან უფრო მკაცრი დაკვირვების ქვეშ, რადგან მიიჩნევა, რომ დაავადების რეციდივის ადრეული აღმოჩენა ეფექტიანი მკურნალობის საუკეთესო გზაა. ფართო კვლევის (761) შედეგად აღმოჩნდა, რომ დაავადებისგან თავისუფალ პაციენტებში, რომლებსაც ჩატარებული ჰქონდათ ტოტალური ან სუბტოტალური თირეოიდექტომია, ნამკურნალები იყვნენ ^{131}I-ით, ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის მიზნით და, ზოგიერთ შემთხვევაში, ნამკურნალები იყვნენ ^{131}I-ის მაღალი დოზებით რეზიდუალური დაავადების გამო, სიცოცხლის ხანგრძლივობა უტოლდებოდა ჰოლანდიის საერთო პოპულაციის იმავე მაჩვენებელს. საპირისპიროდ, პერსისტენტული დაავადების მქონე პაციენტების სიცოცხლის მოსალოდნელი ხანგრძლივობა დაქვეითებული იყო 60%-ით საერთო პოპულაციასთან შედარებით და იცვლებოდა სიმსივნის მახასიათებლების მიხედვით. პაციენტის ასაკი არ წარმოადგენდა დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობის რისკის ფაქტორს შესაბამისი ასაკის ჰოლანდიურ პოპულაციასთან შედარებით. შესაბამისად, RAI-ით (რედ. შენიშვნა) მკურნალობა არის უსაფრთხო და არ ამოკლებს სიცოცხლის მოსალოდნელ ხანგრძლივობას. მიუხედავად იმისა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებში, ^{131}I-ის მაღალი ჯამური დოზებით გამოყენებისას შეინიშნა სხვა სიმსივნეების გაზრდილი ინციდენტობა (762,763), სხვა კვლევაში ამ გაზრდილ რისკსა და ^{131}I-ის გამოყენებას შორის კავშირის არსებობა არ დადასტურდა (764). ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით, დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში RAI-ით თერაპიას არ ჰქონდა ზეგავლენა საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელზე (765), თუმცა, მეორე კვლევაში დაფიქსირდა სხვა პირველადი ავთვისებიანი წარმონაქმნების სიხშირის ზრდა (766). ეს გაზრდილი რისკი უფრო დეტალურადაა განხილული სექციაში [C33]. პერსისტენტული ან რეციდიული დაავადების მქონე პაციენტებს სთავაზობენ თერაპიას დაავადებისგან განკურნების, ან მომავალი ავადობისა და სიკვდილობის გადავადების მიზნით. ასეთი არჩევანის არარსებობის შემთხვევაში, გამოიყენება მდგომარეობის დროებით შემამსუბუქებელი, პალიატიური თერაპიები, რაც გულისხმობს სიმსივნის ტვირთის შემცირებას და მისი შემდგომი ზრდის პრევენციას, განსაკუთრებული ყურადღება კი ექცევა სიმსივნეებს, რომლებიც საფრთხეს უქმნის კრიტიკულ ორგანოებს. ხანგრძლივი მეთვალყურეობის მეორე მიზანს წარმოადგენს თიროქსინით სუპრესიისა თუ ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორირება, რათა თავიდან იყოს აცილებული არასაკმარისი, ან ზედმეტად აგრესიული თერაპია (767).

[C3] რა არის პერსისტენტული დაავადების არარსებობის დამადასტურებელი კრიტერიუმები (საუკეთესო შედეგი)?

პაციენტებისთვის, რომლებსაც ჩატარებული აქვთ ტოტალური ან სუბტოტალური თირეოიდექტომია და RAI-ით მკურნალობა (ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია, ადიუვანტური თერაპია ან არსებული დაავადების მკურნალობა), დაავადებისგან თავისუფალის სტატუსი მოიცავს ყველა ქვემოთ ჩამოთვლილს (შეჯამებულია ცხრილში 8):

1. სიმსივნის კლინიკური მტკიცებულების არარსებობა
2. RAI-ით კვლევაზე სიმსივნის ვიზუალური მტკიცებულების არარსებობა (მკურნალობის შემდგომ ჩატარებულ WBS-ზე არ ფიქსირდება ჩართვის უბნები ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელის მიღმა, ან თუ საწყის სკანირებაზე აღინიშნებოდა ექსტრათირეოიდული უბნების მიერ RAI-ის ჩართვა, უკანასკნელ დიაგნოსტიკურ და თერაპიის შემდგომ WBS-ზე იგივე მაჩვენებელი უარყოფითია). კისრის ულტრაბგერით კვლევაზე სიმსივნის ვიზუალური მტკიცებულების არარსებობა.
3. შრატის Tg-ის დაბალი დონე TSH-ის სუპრესიის დროს (Tg <0.2 ნგ/მლ) ან TSH-ით (რედ. შენიშვნა) სტიმულაციის შემდეგ (Tg <1 ნგ/მლ), ანტი-Tg ანტისხეულების არარსებობის შემთხვევაში.

[C4] რომელია დინამიკაში დაკვირვების მართებული მეთოდები, საწყისი თერაპიის შემდგომ?

[C5] რა როლი აქვს შრატის Tg-ის განსაზღვრას DTC-ის მეთვალყურეობაში?

■ **რეკომენდაცია 62**

(A) შრატის Tg-ის შეფასება უნდა მოხდეს განსაზღვრის ისეთი მეთოდით, რომლის კალიბრაციაც ჩატარებულია CRM457 სტანდარტის მიხედვით. შრატის Tg-ის დონის ყოველი გასაზღვრისას საჭიროა, შეფასდეს თირეოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების ტიტრი. იდეალურ შემთხვევაში, კონკრეტული პაციენტისთვის შრატის Tg-ის და Tg-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულების განსაზღვრა უნდა ხდებოდეს ერთსა და იმავე ლაბორატორიაში პარალელურად, ერთი და იმავე გამოკვლევის მეთოდის გამოყენებით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, მაღალი ხარისხის მტკიცებულება)

(B) მეთვალყურეობის საწყის ეტაპზე, თიროქსინით თერაპიაზე მყოფი პაციენტის შრატის Tg-ის დონე უნდა შემოწმდეს ყოველ 6-12 თვეში. Tg-ის დონის უფრო ხშირი გამოკვლევა შეიძლება, საჭირო გახდეს ისეთ პაციენტებში, რომლებიც ATA-ის რისკის სტრატიფიკაციის მიხედვით მიეკუთვნებიან მაღალი რისკის ჯგუფს.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(C) ATA-ის რისკის სტრატიფიკაციის მიხედვით დაბალი და საშუალო რისკის მქონე პაციენტებში, რომლებიც

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

აღწევენ თერაპიაზე საუკეთესო შედეგს, Tg-ის დონის შემდგომი კვლევის სარგებლიანობის ხარისხი არაა დადგენილი. შრატის Tg-ის გამოკვლევებს შორის არსებული დროის ინტერვალი შეიძლება, გახანგრძლივდეს, სულ მცირე, 12-24 თვით.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(D) ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებით ჩანაცვლებით თერაპიაზე მყოფ ყველა პაციენტს უნდა ჩაუტარდეს შრატის TSH-ის განსაზღვრა, სულ მცირე, ყოველ 12 თვეში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(E) ATA-ის რისკის სტრატიფიკაციის მიხედვით მაღალი რისკის პაციენტებსა (თერაპიაზე პასუხის მიუხედავად) და პირებში, ბიოქიმიურად არასრულყოფილი, სტრუქტურულად არასრულყოფილი ან განუსაზღვრელი პასუხით, საჭიროა გაგრძელდეს შრატის Tg-ის კონტროლი, სულ მცირე, ყოველ 6-12 თვეში ერთხელ, რამდენიმე წლის განმავლობაში.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 63

(A) ATA-ის რისკის სტრატიფიკაციის მიხედვით დაბალი და საშუალო რისკის პაციენტებში, რომლებსაც ჩატარებული აქვთ ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია ან ადიუვანტური თერაპია და მათი კისრის ულტრაბგერითი კვლევა უარყოფითი დინამიკის გარეშეა, შრატის Tg უნდა განისაზღვროს, თიროქსინით თერაპიის დაწყებიდან 6-18 თვეში, მგრძნობიარე ტესტის მეშვეობით (<0.2 ნგ/მლ), ან TSH-ით სტიმულაციის შემდეგ, რათა დადასტურდეს დაავადების არარსებობა (საუკეთესო შედეგი).

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის განმეორებითი განსაზღვრა არაა რეკომენდებული დაბალი და საშუალო რისკის ისეთი პაციენტებისთვის, რომლებსაც მკურნალობაზე აქვთ საუკეთესო შედეგი.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(C) TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის შემდგომი განსაზღვრა შეიძლება, განიხილებოდეს პაციენტებში, დამატებითი თერაპიების შემდგომ განუსაზღვრელი, ბიოქიმიურად არასრულყოფილი ან სტრუქტურულად არასრულყოფილი პასუხის, ან თიროქსინით თერაპიის ფონზე Tg-ის დონის სპონტანური დაქვეითების დროს მკურნალობაზე პასუხის ხელახლა შესაფასებლად.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

სტიმულირებული Tg-ის შემდგომი ტესტირება იშვიათადაა საჭირო დაავადებისგან თავისუფალ პაციენტებთან, რადგან ასეთ პოპულაციაში TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონის განმეორებითად შემოწმება იშვიათადაა რამე სარგებლის მომტანი (590,594,597,768). ლევოთიროქსინით თერაპიაზე მყოფ, დაბალი რისკის პაციენტებში, რომელთა შრატის Tg-ის დონე არის 0.1-0.2 ნგ/მლ, Tg-ის განსასაზღვრად სენსიტიური მეთოდების გამოყენებამ შეიძლება, გააბათილოს rhTSH-ით სტიმულაციის საჭიროება (393,587,595,601,606,769).

[C6] შრატის Tg-ის დონე და მისი კლინიკური გამოყენება

შრატის Tg-ის დონის განსაზღვრა მნიშვნელოვანი საშუალებაა პაციენტებში რეზიდუალური ან რეციდიული დაავადების არსებობის მონიტორინგისთვის. დღესდღეობით, ლაბორატორიების უმეტესობა შრატის Tg-ის გასაზომად იყენებს იმუნომეტრულ ტესტებს და მნიშვნელოვანია, რომ ამ ტესტების კალიბრაცია მოხდეს CRM-457 საერთაშორისო სტანდარტის მიხედვით. მიუხედავად Tg-ის ტესტების სტანდარტიზაციის გაუმჯობესებისა, ტესტების გარკვეულ ნაწილს შორის მაინც არსებობს ორჯერადი სხვაობა (316,770), რის გამოც რეკომენდებულია, რომ დროთა განმავლობაში თითოეულ პაციენტთან კვლევები ჩატარდეს ერთი და იმავე მეთოდის გამოყენებით. იმუნომეტრული ტესტების გამოყენების დროს ხშირია ანტი-Tg ანტისხეულებთან რეაქტიულობა, რაც ხშირად იწვევს შრატის Tg-ის ცრუ დაბალი მაჩვენებლის დაფიქსირებას. მეტიც, ანტი-Tg აუტოანტისხეულების განსაზღვრისთვის გამოყენებული რეაქტივების ვარიაბელობის შედეგად შეიძლება, მოხდეს რეალურად არსებული აუტოანტისხეულების ვერ განსაზღვრა და ამან შეცდომაში შეიყვანოს ექიმი, რამდენადაც მოხდება Tg-ის დაბალი დონის დაფიქსირება, რომელსაც რეალურად ბოჭავს ანტისხეულები, რომელთა აღმოჩენაც ვერ მოხდა კვლევის კონკრეტული მეთოდის გამო (771). ანტი-Tg ანტისხეულების განმსაზღვრელ ტესტებშიც გვხვდება იგივე ცვალებადობა და შეუსაბამობები, რაც Tg-ის ტესტებში (608,772), და ჰეტეროფილურ ანტისხეულებს შეუძლია გავლენის მოხდენა ორივე მათგანზე (773,774). ანტი-Tg ანტისხეულების არსებობაზე უნდა გაჩნდეს ეჭვი, როდესაც ქირურგიული პათოლოგ-ანატომიური სურათი მიანიშნებს ფონური ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის არსებობაზე (775). მაშინ, როცა არ არსებობს მეთოდი, რომელიც დანამდვილებით გამორიცხავს ანტი-Tg ანტისხეულების გავლენას Tg-ის კვლევის შედეგზე, Tg-ის განსაზღვრის რადიოიმუნური კვლევის მეთოდზე ნაკლებ გავლენას ახდენს ანტისხეულები (776-778). თუმცა, Tg-ის განმსაზღვრელი რადიოიუმუნური კვლევები არ წარმოადგენს საყოველთაოდ ხელმისაწვდომ საშუალებას, ასევე, სავარაუდოდ, ნაკლებად მგრძნობიარე მეთოდია მცირე ზომის რეზიდუალური სიმსივნის აღმოსაჩენად და მისი როლი კლინიკურ პრაქტიკაში დაუზუსტებელია. ანტისხეულებთან რეაქტიულობის არარსებობის პირობებში, შრატის Tg-ს აქვს სენსიტიურობისა და სპეციფიკურობის მაღალი ხარისხი ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს აღმოსაჩენად, განსაკუთრებით ტოტალური თირეოიდექტომიისა და ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის შემდეგ. რეციდივის დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში შრატის Tg-ის დონის განსაზღვრა, ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციური/ადიუვანტური თერაპიის პერიოდში შეიძლება, ხელსაყრელი საშუალება იყოს პაციენტის შემდგომი, დაავადებისგან თავისუფალი სტატუსის პროგნოზირებისთვის (605).

მონაცემთა უმეტესობა მოდის კვლევებიდან, რომელშიც გამოიყენება Tg-ის განსაზღვრის მეთოდები 1 ნგ/მლ ფუნქციური სენსიტიურობით. თანამედროვე ტესტების უმეტესობის ფუნქციური სენსიტიურობა არის ≤0.1 ნგ/მლ, რაც ზრდის თიროქსინით თერაპიის ფონზე შეფასებული Tg-ის სანდოობას და, შესაბამისად, TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის განსაზღვრის საჭიროება შესაძლოა, აღარ იყოს აქტუალური. ვინაიდან TSH-ით სტიმულაცია, ზოგადად, ზრდის შრატის Tg-ის დონეს 5-10-ჯერ, Tg-ის მკვეთრად მომატებული დონე (>1-2 ნგ/მლ), რომელიც ფიქსირდება TSH-ით სტიმულაციის შემდეგ, ისეთი ტესტის გამოყენებით, რომლის სენსიტიურობაც არის 0.5-1 ნგ/მლ, შეიძლება, წინასწარ პროგნოზირებულ იქნას მაღალი სენსიტიურობის მქონე ტესტებით, TSH-ით სტიმულაციის გარეშე, თიროქსინით თერაპიაზე მყოფ პაციენტებში, რომელთა Tg-ის დონე აღემატება 0.2 ნგ/მლ-ს.

შრატის Tg-ისადმი ყველაზე მაღალი სენსიტიურობა ფიქსირდება თიროქსინის შეწყვეტის ან rhTSH-ით სტიმულაციის ფონზე (779). თიროქსინით TSH-ის სუპრესიული თერაპიის დროს და, უფრო იშვიათად, TSH-ით სტიმულაციის შემდეგ Tg-ის განსაზღვრა შეიძლება, არ იყოს საკმარისი შედარებით მცირე ზომის რეზიდუალური კიბოს მქონე პაციენტების გამოსავლენად (583,649,780,781). რეზიდუალური დაავადების ეს მცირე ნარჩენები ხშირად ლოკალიზებულია კისრის მიდამოში და კისრის ულტრაბგერის ჩატარება წარმოადგენს სიმსივნური დაავადების აღმოჩენის ან გამორიცხვის საუკეთესო საშუალებას, მაშინაც კი, როდესაც შრატის Tg არაგანსაზღვრადია (297,782,783). საპირისპიროდ, ზოგჯერ TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონის განსაზღვრაც შეიძლება, არ იყოს ეფექტიანი კლინიკურად მნიშვნელვანი სიმსივნის აღმოსაჩენად ანტი-Tg ანტისხეულების გამო, ან უფრო იშვიათად, სიმსივნის მიერ Tg-ის პროდუქციისა და სეკრეციის დარღვევის ან არარსებობის გამო (649,780). ბაზალური და სტიმულირებული Tg-ის დაბალი დონის მიუხედავად, შეიძლება, სახეზე იყოს აგრესიული ან დაბალდიფერენცირებული სიმსივნე; საპირისპიროდ, კლინიკურად მნიშვნელოვანი ავადობის დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში შეიძლება, აღმოჩნდეს Tg-ის მინიმალურად მომატებული დონე (784). თუმცა, ანტი-Tg ანტისხეულების არარსებობის ფონზე, rhTSH-ით სტიმულირებული შრატის Tg-ის ერთჯერადი გაზომვით მიღებული შედეგის <0.5-1.0 ნგ/მლ დროს, არსებობს დაახლოებით 98-99.5% ალბათობა, რომ დინამიკაში დაკვირვებისას პაციენტი აღმოჩნდება კიბოსგან სრულიად თავისუფალი (590,591,593,597,768). შემთხვევების უმრავლესობაში, rhTSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონის ხელახალი განსაზღვრა შეიძლება, არც გახდეს საჭირო, როცა აქტიური მეთვალყურეობისას, შრატის Tg არაგანსაზღვრადია და ულტრასონოგრაფია უარყოფითი დინამიკის გარეშეა (604,6017). თუმცა, პაციენტების 0.5-3%-ში შეიძლება, ადგილი ჰქონდეს კლინიკურ ან ბიოქიმიურ რეციდივს, მაშინაც კი, როდესაც rhTSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონე არის <0.5 ნგ/მლ (592).

დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში (პოსტოპერაციული პაციენტების დაახლოებით 85%), რომლებსაც ჩაუტარდათ ტოტალური ან სუბტოტალური თირეოიდექტომია და ^{131}I-ით ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია, თავდაპირველი მეთვალყურეობის პრინციპები, ძირითადად, უნდა ემყარებოდეს TSH-ით სუპრესირებული Tg-ის განსაზღვრასა და კისრის ულტრასონოგრაფიას, ხოლო შემდგომ TSH-ით სტიმულირებულ Tg-ის განსაზღვრას, თუ სუპრესირებული Tg დაბალია (არაგანსაზღვრადია) (583,785). თუმცა, Tg-ის ტესტმა, 0.1-0.2 ნგ/მლ ფუნქციური სენსიტიურობით, პაციენტების გარკვეულ ნაწილში შეიძლება, შეამციროს TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონის განსაზღვრის საჭიროება დინამიკაში დაკვირვების თავდაპირველ და გრძელვადიან პერიოდში. ერთ-ერთ კვლევაში, რომელიც იყენებდა ასეთ ტესტს, აღმოჩნდა, რომ Tg-ის დონე, რომელიც T4-ით სუპრესიისას შეადგენდა <0.1 ნგ/მლ-ს, მხოლოდ იშვიათად (2%) აღწევდა >2 ნგ/მლ-ს rhTSH-სტიმულირების ფონზე, თუმცა, rhTSH-სტიმულირებული Tg-ის განსაზღვრამდე პაციენტების 42%-ში ბაზალური დონე მომატებული იყო >0.1 ნგ/მლ-მდე, მაგრამ მათგან მხოლოდ ერთ პაციენტს აღმოაჩნდა რეზიდუალური კიბო (606). სხვა კვლევაში, რომელიც იყენებდა იმავე ტესტს (787), პაციენტების 14%-ში სუპრესირებული შრატის Tg-ის დონე აღემატებოდა 0.1 ნგ/მლ-ს, მაგრამ rhTSH-ით სტიმულირებული Tg-ის >2 ნგ/მლ ზღვრული მაჩვენებლის გამოყენებისას, ცრუ დადებითი პასუხების სიხშირე შეადგენდა 35%-ს, რაც ზრდიდა არასაჭირო ტესტირებებისა და მკურნალობის რისკს. დაბალი რისკის პაციენტებში, რომლებსაც არ უტარდებოდათ აბლაციური თერაპია, თირეოიდექტომიიდან 9 თვის შემდეგ, ულტრასენსიტიური Tg-ის დონე იყო <1 ნგ/მლ შემთხვევების 91%-ში, ხოლო — <2 ნგ/მლ 96%-ში (644). მეორე თაობის ტესტებში, 0.15 ნგ/მლ ზღვრულ მაჩვენებელს ჰქონდა 98.6% NPV და 91-%-იანი სპეციფიკურობა რეზიდუალური დაავადების თუ პოტენციური რეციდივის აღმოჩენაში (587). ერთადერთმა პროსპექტულმა კვლევამაც დააფიქსირა დაავადების აღმოჩენის გაზრდილი სენსიტიურობა, სპეციფიკურობის დაქვეითების ხარჯზე (770) და აჩვენა, რომ ლევოთიროქსინით თერაპიაზე მყოფ პაციენტებში, Tg-ის 0.2-0.3 ნგ/მლ დონე მოასწავებს პერსისტენტული დაავადების დეტექციისთვის საუკეთესო სენსიტიურობასა და სპეციფიკურობას. ამ სენსიტიური ტესტების გამოყენების შედეგად გაკეთდა დასკვნა, რომ რეციდივის ადეკვატური მონიტორინგისთვის, საკმარისია ლევოთიროქსინით თერაპიაზე მყოფი პაციენტების შრატის Tg-ის დონის ყოველწლიური შემოწმება, კისრის ულტრასონოგრაფიასთან ერთად, rhTSH-ით სტიმულირებული Tg-ის განსაზღვრის გარეშე, ისეთ პაციენტებში, რომლებთანაც Tg შეადგენს <0.2-0.3 ნგ/მლ-ს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებით თერაპიისას (606). ზოგიერთმა კვლევამ (632,646), ასეთი პაციენტების 8.5-12%-ში, დააფიქსირა RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე მეტასტაზური კერები (როგორც წესი, კისრის ლიმფურ კვანძებში), ხოლო სხვა კვლევაში (630), ბაზისური Tg-ის <0.2 ნგ/მლ მაჩვენებლის ფონზე, სკანირების შედეგი უარყოფითი იყო, 63-დან 63 პაციენტში. განსხვავებული შედეგები, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია საშუალო და მაღალი რისკის პაციენტების თანაფარდობაზე შესაბამის კოჰორტებში, ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის მოცულობაზე, ოპერაციიდან გასული დროის ხანგრძლივობაზე, Tg-ის ტესტების ფუნქციური სენსიტიურობის ზღვრულ მაჩვენებელსა და, ასევე, RAI-ის შემდგომი გამომსახველობითი კვლევების სენსიტიურობაზე.

დაავადებისგან კლინიკურად თავისუფალი პაციენტების 20%-ში, რომლებთანაც საწყისი ქირურგიული და RAI-ით თერაპიიდან 12 თვეში ლევოთიროქსინით TSH-ის სუპრესიის ფონზე განსაზღვრული Tg-ის დონე შეადგენს

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.

<1 ნგ/მლ-ს (785), თიროქსინის შეწყვეტის ან rhTSH-ის გამოყენების შემდეგ, სტიმულირებული (რედ. შენიშვნა) Tg-ის დონე იქნება >2 ნგ/მლ. დროთა განმავლობაში, პაციენტების ამ პოპულაციის ერთ მესამედს დაუდგინდება პერსისტენტული ან რეციდიული დაავადება და Tg-ის დონის მატება, ხოლო დარჩენილ ორ მესამედს შეუნარჩუნდება დაავადებისგან კლინიკურად თავისუფალის სტატუსი და ექნება სტიმულირებული Tg-ის დონის სტაბილური, ან კლებადი მაჩვენებელი (618,624). თუმცა, მეორე თაობის, Tg იმუნოქემილუმინომეტრული ტესტის (ICMA) გამოყენების შემთხვევაში, არსებობს იმის ალბათობა, რომ შრატის სტიმულირებული Tg-ის დონე მოიმატებს >2 ნგ/მლ-მდე, როდესაც ბაზალური Tg-ის მაჩვენებელი არის <0.1 ნგ/დლ (788). არსებობს მტკიცებულება, რომ rhTSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონის ზღვრული მაჩვენებელი >2 ნგ/მლ, წარმოადგენს მაღალსენსიტიურ საშუალებას პერსისტენტული სიმსივნის მქონე პაციენტების გამოსავლენად (785,789-794). თუმცა, შრატის ერთ ნიმუშზე სხვადასხვა ტესტების გამოყენებით ჩატარებული ანალიზები იძლევა Tg-ის განსხვავებულ მაჩვენებლებს (316). შესაბამისად, ზღვრული მაჩვენებელი შეიძლება, მკვეთრად განსხვავებული იყოს სხვადასხვა სამედიცინო ცენტრებსა და ლაბორატორიებში. მეტიც, მინიმალურად განსაზღვრადი Tg-ის კლინიკური მნიშვნელობა გაურკვეველია, განსაკუთრებით, თუ ის მხოლოდ TSH-ით სტიმულაციის შემდეგაა აღმოჩენილი. თუმცა, თიროქსინით თერაპიის ფონზე, Tg-ის დონე — 0.2-0.3 ნგ/მლ, მიანიშნებს პერსისტენტული დაავადების აღმოჩენისთვის საუკეთესო სენსიტიურობასა და სპეციფიკურობაზე. ასეთ პაციენტებში, შრატის Tg-ის ცვალებადობა, დროთა განმავლობაში, შესაძლებელს გახდის კლინიკურად მნიშვნელოვანი რეზიდუალური დაავადების იდენტიფიკაციას. არასტიმულირებული ან სტიმულირებული Tg-ის დონის ზრდა, მიუთითებს, რომ დაავადება, სავარაუდოდ, მალე გახდება კლინიკურად თვალსაჩინო (618,795). თირეოგლობულინის გაორმაგების დროს შეიძლება, ჰქონდეს პროგნოზული ღირებულება დაავადების რეციდივისთვის ისევე, როგორც კალციტონინის გაორმაგების დროს აქვს ფარისებრი ჯირკვლის მედულური კიბოსთვის (622,796).

[C7] ანტი-Tg ანტისხეულები

ანტი-Tg ანტისხეულების არსებობა, რომელიც გვხვდება ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტების 25%-ში (797) და მთლიანი პოპულაციის 10%-ში, განაპირობებს Tg-ის დონის ცრუ დაბალ მაჩვენებელს იმუნომეტრული ტესტებით Tg-ის განსაზღვრისას (799). ამ ფონზე, ანტი-Tg ანტისხეულების Tg-ის ტესტებთან რეაქტიულობის გამორიცხვის მიზნით ალტერნატიული ტესტების გამოყენების მართებულობა საკამათოა (799,800). შრატის ანტი-Tg ანტისხეულების განსაზღვრა უნდა მოხდეს შრატის Tg-თან ერთად, იმუნომეტრული მეთოდის გამოყენებით. მიუხედავად იმისა, რომ რეკომენდებულია, კვლევების სტანდარტიზება (608), კვლევების შედეგებისა და ტესტების ანალიტიკური სენსიტიურობის ვარიაბელურობის აღმოფხვრა მაინც ვერ ხერხდება (801,802). ანტი-Tg ანტისხეულების ტიტრი შეიძლება, გაიზარდოს პოსტოპერაციულად, ოპერაციაზე იმუნური პასუხის გამო, და, ასევე, აბლაციის შემდგომ (611). თუ ქირურგიულად დადასტურებული ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტში, რუტინული ანტი-Tg ანტისხეულების ტესტირების შედეგი უარყოფითია, ანტისხეულების მაჩვენებლის გაზომვა უნდა მოხდეს კვლევის სხვა მეთოდოლოგიის გამოყენებით (775). ანტი-Tg ანტისხეულების განსაზღვრა შეიძლება, სასარგებლო იყოს თირეოიდექტომიიდან მალევე და აბლაციის წინ, რადგან ანტისხეულების მაღალი ტიტრი შეიძლება, რეციდივის ალბათობის მაუწყებელი იყოს ჰაშიმოტოს თირეოდიტის არმქონე პაციენტებში (801). ანალოგიურად, საჭიროა ეჭვის მიტანა რეციდიულ ან პროგრესირებად დაავადებაზე ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც თავდაპირველად აღენიშნებოდათ ანტი-Tg ანტისხეულების მაღალი დონე, შემდეგ ტიტრი შემცირდა, ხოლო მოგვიანებით აღენიშნებოდათ ანტისხეულების მზარდი მაჩვენებელი. ანტი-Tg ანტისხეულების დონის პროგრესული კლება შეიძლება, მიუთითებდეს თერაპიის წარმატებულობაზე (614,801). შესაბამისად, შრატის ანტი-Tg ანტისხეულების რაოდენობის განსაზღვრა შესაძლებელია, იყოს გამოყენებული ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ნარჩენი ქსოვილის, ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის ან კიბოს არაზუსტ, სუროგატულ მარკერად (608,609,615). ტოტალური თირეოიდექტომიის და ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის RAI-ით აბლაციის შემდეგ, საშუალოდ სამი წლის განმავლობაში, ანტი-Tg ანტისხეულები, როგორც წესი, ქრება ისეთი პაციენტების შრატიდან, რომლებსაც არ აღენიშნებათ პერსისტენტული დაავადების არსებობის რამე მტკიცებულება (611,615,616). რამდენიმე კვლევით ნაჩვენებია რეციდივის/პერსისტენტულობის რისკის ზრდის ასოციაცია შრატში ანტი-Tg ანტისხეულების გამოჩენასთან ან მათი ტიტრის მატებასთან (609-6014). კლინიკური თვალსაზრისით, ანტი-Tg ანტისხეულების კლებადი დონე არის კარგი პროგონოზული მაჩვენებელი მაშინ, როცა მათი მატება, მწვავე დაზიანების არარსებობის პირობებში (ოპერაციის ან RAI-ით თერაპიისას ანტიგენის გამოთავისუფლება), მნიშვნელოვნად ზრდის ალბათობას, რომ პაციენტს მოგვიანებით დაუდგინდება კიბოს პერსისტენტული ან რეციდიული ფორმა.

უკანასკნელ პერიოდში, სითხური ქრომატოგრაფია-ტანდემური მას-სპექტრომეტრიის ტესტების განვითარებას გააჩნია მაღალი პოტენციალი Tg-ის დონის ზუსტი განსაზღვრისთვის, ანტი-Tg ანტისხეულების თანაარსებობის პირობებში (803-805), თუმცა, ამ ტესტების ვალიდაციისთვის საჭიროა მეტი კვლევა, მათი ფუნქციური სენსიტიურობის, იმუნოლოგიური გამოკვლევების შედეგებთან კორელაციისა და პაციენტის საბოლოო გამოსავლის მხრივ, რაც ასახავს თერაპიაზე ან საუკეთესო შედეგს ან პერსისტენტულ დაავადებას (806).

[C8] რა როლი ეკისრება შრატის Tg-ის განსაზღვრას პაციენტებში, რომლებთანაც არ არის ჩატარებული ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის RAI-ით აბლაცია?

■ რეკომენდაცია 64

დინამიკაში დაკვირვებისას, შრატის Tg-ის დონის განსაზღვრა უნდა განიხილებოდეს DTC-ის მქონე ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც ჩატარებული აქვთ სუბტოტალური თირეოიდექტომია ან პაციენტებში, რომლებსაც ჩატარებული აქვთ ტოტალური თირეოიდექტომია, მაგრამ არა RAI-ით აბლაციური თერა-

პია. მიუხედავად იმისა, რომ, ჯერჯერობით, არ არის დადგენილი Tg-ის დონის ის ზღვრული მაჩვენებელი, რომელიც ოპტიმალურად განასხვავებს ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალურ ქსოვილს პერსისტენტული კიბოსგან, დროთა განმავლობაში Tg-ის დონის მატება წარმოადგენს საკმარის საფუძველს, ჯირკვლის ქსოვილის ზრდაზე ან კიბოზე ეჭვის მისატანად.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

დაბალი და საშუალო რისკის პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ტოტალური თორეოიდექტომია ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციის ან ადიუვანტური თერაპიის გარეშე, გამოიყენება დინამიკაში დაკვირვების იგივე სტრატეგია, რაც ემყარება თიროქსინით მკურნალობის ფონზე შრატის Tg-ის დონის განსაზღვრასა და ოპერაციიდან 6-12 (რედ. შენიშვნა — ორიგინალ ტექსტში წერია 9-12 თვე, რაც, დიდი ალბათობით, მექანიკური შეცდომაა) თვის შემდეგ კისრის ულტრასონოგრაფიული კვლევის შედეგებს. ამ პაციენტების უმრავლესობაში კისრის ულტრასონოგრაფიით არ ვლინდება საეჭვო მაჩვენებლები და LT4-ით მკურნალობისას შრატის Tg არის <1 ნგ/მლ, ამ უკანასკნელის მაჩვენებელი არის დაბალი (<2 ნგ/მლ) და ასეც შენარჩუნდება, ან კიდევ უფრო მცირდება დროთა განმავლობაში, დამატებითი თერაპიის გარეშე (545). rhTSH-ით სტიმულაცია არაა საჭირო, რადგან შემთხვევების 50%-ში Tg-ის დონე გაიზრდება 1 ნგ/მლ-ზე მეტად და ზრდის ხარისხი იქნება ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ნორმალური ქსოვილის ზომის პროპორციული (783). ასეთი პაციენტების დინამიკაში დაკვირვება ხდება ყოველწლიურად TSH-ისა და Tg-ის დონის შემოწმებით.

პაციენტთა მცირე ნაწილში, ვისი შრატის Tg-იც რჩება მომატებული, განსაკუთრებით კი მათთან, ვისაც აღენიშნება Tg-ის მზარდი დონე, ხოლო კისრის ულტრასონოგრაფიით უარყოფითი დინამიკა არ აღენიშნება, შესაძლებელია, განიხილებოდეს ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციური ან ადიუვანტური თერაპია ^{131}I-ით, პოსტთერაპიულ WBS-თან ერთად. არ არსებობს მტკიცებულება, რომ ასეთ პაციენტებში პოსტოპერაციული მკურნალობის ნაცვლად, მოგვიანებითი მკურნალობის ჩატარებას ექნება რამე უარყოფითი გავლენა საბოლოო გამოსავალზე.

5 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში შეისწავლიდნენ ძალიან დაბალი რისკის პაპილარული მიკროკარცინომის (PTMC) მქონე 80 პაციენტის კოჰორტას, რომლებსაც ჩატარებული ჰქონდათ სუბტოტალური თირეოიდექტომია, პოსტოპერაციულად RAI-ით თერაპიის გარეშე (783). 45 პაციენტში (56%) rhTSH-ით სტიმულირებული შრატის Tg-ის დონე იყო ≤1 ნგ/მლ, ხოლო 35 პაციენტში (44%) კი — >1 ნგ/მლ, რომელთა ნაწილში rhTSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონე აღწევდა 25 ნგ/მლ-ს. დიაგნოსტიკურ WBS-ზე ნანახი იყო ჩართვა ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელის ფარგლებში, მაგრამ არ დაფიქსირებულა პათოლოგიური ჩართვა არც ერთ პაციენტში და ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელში ჩართვა შეესაბამებოდა rhTSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონეს (p <0.0001). კისრის ულტრასონოგრაფიით აღმოჩნდა მეტასტაზები ლიმფურ კვანძებში, როგორც Tg-დადებით, ისე Tg-უარყოფით პაციენტებში. ავტორებმა დაასკვნეს, რომ პაციენტების ამ ჯგუფზე დინამიკაში დაკვირვებისას: (i) დიაგნოსტიკური WBS არაეფექტიანი იყო მეტასტაზების აღმოსაჩენად; (ii) კისრის ულტრასონოგრაფიის გამოყენება მეთვალყურეობისას მაღალსენსიტიური საშუალება იყო ლიმფურ კვანძებში არსებული მეტასტაზების გამოსავლენად და (iii) rhTSH-ით სტიმულირებული Tg-ის განსაზღვრადი დონე დამოკიდებული იყო ნარჩენი ქსოვილის მოცულობაზე, რაც ნიშნავს იმას, რომ სენსიტიური Tg ტესტის გამოყენებისას, შრატის Tg უნდა განისაზღვროს თიროქსინით თერაპიის ფონზე (ფუნქციური სენსიტიურობა ≤0.2 ნგ/მლ).

დაბალი რისკის მქონე, 290 პაციენტის გამოკვლევისას, რომლებსაც არ ჰქონდათ ჩატარებული ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციური თერაპია (545), 5-7 წელიწადში, კოჰორტის 95%-ში, შრატის Tg-ის დონე LT4-ის ფონზე გახდა არაგანსაზღვრადი (<1 ნგ/მლ), ხოლო პაციენტთა ამ ჯგუფის 80%-ში Tg-ის დონე იყო <0.1 ნგ/მლ, რაც დაფიქსირდა სენსიტიური კვლევების გამოყენებით. რა სიხშირით უნდა ჩატარდეს განმეორებითი კვლევები, გაურკვეველია ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც არ ჩატარებიათ RAI-ით აბლაცია და აქვთ საკმარისი ჯირკვლოვანი ნარჩენი ქსოვილი დეტექტირებადი Tg-ის წარმოსაქმნელად, სადაც ამ უკანასკნელის სიდიდე დამოკიდებულია ნარჩენი ქსოვილის მასასა და TSH-ის სუპრესიის ხარისხზე. ლოგიკურია, მეთვალყურეობისთვის Tg-ის დონის მატების ტენდენციის ფონზე, მისი პერიოდული განსაზღვრა.

[C9] რა არის ულტრასონოგრაფიისა და სხვა გამომსახველობითი კვლევების (RAI SPECT/CT, CT, MRI, PET-CT) როლი მეთვალყურეობის პროცესში?

[C10] კისრის ულტრასონოგრაფია

■ რეკომენდაცია 65

(A) ოპერაციის შემდეგ, 6-12 თვეში და შემდეგ უკვე პერიოდულად, უნდა ჩატარდეს კისრის ულტრასონოგრაფია, ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელისა და კისრის ცენტრალური და ლატერალური ლიმფური კვანძების მიდამოს შესაფასებლად, კვლევის სიხშირე განისაზღვრება რეციდიული დაავადების რისკისა და Tg-ის დონის მიხედვით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) თუ დადებით პასუხს შეუძლია, შეცვალოს მართვის ტაქტიკა, მაშინ საჭიროა, ჩატარდეს ულტრასონოგრაფიულად საეჭვო, უდიდესი დიამეტრით ≥8-10 მმ ზომის ლიმფური კვანძების (იხ. რეკომენდაცია 71) ბიოფსია ციტოლოგიისთვის, ნემსის ასპირატში Tg-ის დონის განსაზღვრასთან ერთად.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(C) საეჭვო ლიმფური კვანძების ზომით <8-10 მმ მეთვალყურეობა შეიძლება, გაგრძელდეს ბიოფსიის გარეშე, მაგრამ წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიის ან ინტერვენციის საკითხი დღის წესრიგში დგება იმ შემთხვევაში, თუ დაფიქსირდება კვანძების ზრდა ან თუ კვანძებმა სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან სტრუქტურებს შეუქმნა საფრთხე.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(D) დაბალი რისკის იმ პაციენტებთან, რომლებსაც ჩატარებული აქვთ ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაციური თერაპია, ულტრასონოგრაფიულად უარყოფითი დინამიკა არ აღენიშნებათ და თიროქსინით თერაპიის ფონზე შრატის Tg-ის დაბალი დონე (მაღალმგრძნობიარე მეთოდით განსაზღვრისას) აქვთ <0.2 ნგ/მლ ან TSH-ით სტიმულაციის შემდეგ Tg <1 ნგ/მლ, მეთვალყურეობა შესაძლებელია, გაგრძელდეს პირველადად კლინიკური გასინჯვითა და ჰორმონ ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე Tg-ის დონის განსაზღვრით.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

კისრის ულტრასონოგრაფია ტარდება მაღალი სიხშირის გადამწოდით (≥10 MHz) და DTC-ის მქონე პაციენტებში წარმოადგენს მაღალმგრძნობიარე საშუალებას კისრის მეტასტაზების აღმოსაჩენად (230,783,807). ეს კვლევები უპირატესად აფასებს PTC-ის მქონე პაციენტებს, ხოლო FTC-ის მქონე პაციენტებისთვის ულტრასონოგრაფიული მეთოდის სარგებლიანობა ბოლომდე არ არის დადგენილი. კისრის ულტრასონოგრაფია უნდა მოიცავდეს ლიმფური კვანძების ყველა მიდამოსა და ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელს. ხშირად, ულტრასონოგრაფიით ვერ ხერხდება თირეოიდული სარეცელის რეციდივისა და კეთილთვისებიანი კვანძების ერთმანეთისგან გარჩევა (629,808). თუკი დარღვევა ფიქსირდება ოპერაციიდან ერთი წლის განმავლობაში პაციენტებთან, რომლებსაც არ აღენიშნებათ სხვა საეჭვო ნიშნები, მათ შორის შრატის Tg-ის დაბალი დონე ჰორმონული მკურნალობისას, მეთვალყურეობა შესაძლებელია კისრის ულტრასონოგრაფიით.

>7 მმ უმცირესი დიამეტრის მქონე ლიმფური კვანძების ულტრასონოგრაფიისა და ოპერაციული მასალის პათოლოგიური შესწავლის შედეგების შედარებამ აჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს დროს, კვანძის ცისტური დეგენერაცია ან ჰიპერექოგენური ჩანართების არსებობა უნდა ჩაითვალოს ავთვისებიანობის მაჩვენებლად; ჰიპერექოგენური ჰილუსის მქონე ლიმფური კვანძი კარგი პროგნოზის მაჩვენებელია; ვასკულარიზაციის ტიპს (ცენტრალური: კარგი პროგნოზი; პერიფერიული: საეჭვო) გააჩნია მაღალი სენსიტიურობა/სპეციფიკურობა; მრგვალი ფორმა, ჰიპოექოგენურობა ან ჰიპერექოგენური ჰილუსის დაკარგვა თავისთავად არ წარმოადგენს საკმარის ჩვენებებს წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიის ჩასატარებლად (FNAB).

კისრის ულტრასონოგრაფიის შედეგის ინტერპრეტაციისას აუცილებლად გასათვალისწინებელია ყველა სხვა კლინიკური და ბიოლოგიური მონაცემი. სინამდვილეში, რეციდივის რისკი მჭიდროდ კორელირებს ლიმფური კვანძების თავდაპირველ სტატუსთან: ლიმფურ კვანძებში რეციდივის შემთხვევების უმრავლესობა ვითარდება პათოლოგიურ პროცესში უკვე ჩართულ უბნებში; რისკი იზრდება, რაც უფრო მაღალია N1-ის რიცხვი, განსაკუთრებით, თუ ამას თან ერთვის კიბოს კაფსულის გარეთ გავრცელება (338) და უფრო მაკროსკოპული (ვიდრე მიკროსკოპული) მეტასტაზების არსებობა (335,809).

დაბალი და საშუალო რისკის პაციენტების შემთხვევაში, იმ პაციენტებთან, რომელთა Tg-ის დონე არაგანსაზღვრადია, ლიმფურ კვანძში რეციდივის რისკი დაბალია (<2%), ხოლო ვისაც აღენიშნება Tg-ის განსაზღვრადი დონე, მათთან შედარებით მაღალია. რეალურად, ფარისებრი ჯირკვლის 1 გრ ნეოპლაზიურ/სიმსივნურ ქსოვილს შეუძლია შრატის Tg-ის დონის 1 ნგ/მლ-ით გაზრდა LT4-ით მკურნალობის ფონზე, ხოლო დაახლოებით 2-10 ნგ/მლ-ით გაზრდა TSH-ით სტიმულაციის შემდგომ (788,800). კისრის ულტრასონოგრაფიით შესაძლებელია მცირე ზომის, დიამეტრით 2-3 მმ, N1 დაავადების აღმოჩენა (ისეთ პაციენტებთან, რომელთა შრატის Tg შეიძლება, იყოს დაბალი ან არაგანსაზღვრადი), მაგრამ მათი ადრეული აღმოჩენის (<8-10 მმ) სარგებლიანობა ცნობილი არ არის.

საეჭვო ლიმფური კვანძების უმცირესი დიამეტრის ზომით ≥8-10 მმ შემთხვევაში, ტარდება FNAB ციტოლოგიისთვის და Tg-ის დონის განსაზღვრა ნემსის ასპირატში. ულტრასონოგრაფიულ კონტროლს შეუძლია FNAB-ის შედეგების გაუმჯობესება, განსაკუთრებით მცირე ზომისა და კისერში ღრმად მდებარე ლიმფური კვანძების შემთხვევაში. თუმცა, FNAB ციტოლოგიით მნიშვნელოვანწილად (20%-მდე შემთხვევებში) ვერ ხერხდება ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს აღმოჩენა. ციტოლოგიისა და ასპირატში Tg-ის დონის განსაზღვრა ზრდის სენსიტიურობას (303,810,811). ლიმფური კვანძების მეტასტაზების შემხთვევაში, ასპირატში Tg-ის დონე ხშირად გაზრდილია (>10 ნგ/მლ), და კონცენტრაციის ამ მაჩვენებელზე მეტად მომატება იძლევა მაღალი ეჭვის საფუძველს (296,298,301). ასპირატში Tg-ის კონცენტრაცია, 1-10 ნგ/მლ ფარგლებში, წარმოადგენს მეტნაკლებად საეჭვო მდგომარეობას ავთვისებიანობის მხრივ და ასეთ პაციენტებში გასათვალისწინებელია ასპირატისა და შრატის Tg-ის დონეების ერთმანეთთან შედარება. ასევე, საეჭვო ულტრასონოგრაფიული მონაცემების გამო ჩატარებული FNAB-ით მიღებული ციტოლოგიური შედეგების თითქმის ნახევარი კეთილთვისებიანია, რაც მიუთითებს, რომ ბიოფსიისთვის პაციენტების შერჩევის მეთოდები დასახვეწია (296,298,812). არასაეჭვო და მცირე ზომის კვანძების უდიდესი დიამეტრით <8-10 მმ მონიტორინგი შესაძლებელია მხოლოდ კისრის ულტრასონოგრაფიით.

[C11] მთელი სხეულის დიაგნოსტიკური RAI-ით სკანირება

■ რეკომენდაცია 66

ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის RAI-ით აბლაციის ან ადიუვანტური თერაპიის შემდეგ, მკურნალობის შემდგომი WBS-ის პირველად ჩატარების შემდგომ, დაბალი და საშუალო რისკის პაციენტები (უფრო დაბალი რისკის ნიშნებით), რომლებთანაც ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე შრატის Tg არაგანსაზღვრადია, ანტი-Tg ანტისხეულები — უარყოფითი და ულტრასონოგრაფია უარყოფითი დინამიკის გარეშეა (თერაპიაზე საუკეთესო შედეგი), დინამიკაში დაკვირვებისას არ საჭიროებენ დიაგნოსტიკური WBS-ის რუტინულად ჩატარებას.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 67

(A) პერსისტენტული დაავადების მაღალი ან საშუალო რისკის პაციენტებში (იხ. რისკის სტრატიფიკაციის

სისტემა, სექცია [B19]) (უფრო მაღალი რისკის ნიშნებით), თირეოიდული ჰორმონების მოხსნის შემდეგ ან rhTSH-ით სტიმულაციის ფონზე, დიაგნოსტიკური WBS-ის გამოყენება RAI-ით ადიუვანტური თერაპიიდან 6-12 თვის შემდგომ შეიძლება, სასარგებლო იყოს დინამიკაში დაკვირვებისას და უნდა ჩატარდეს ^{123}I-ით ან დაბალი აქტივობის ^{131}I-ით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(B) ისეთ პაციენტებში, სადაც სიბრტყულ გამომსახველობით კვლევებზე ფიქსირდება იოდის ჩართვა, უმჯობესია SPECT/CT RAI-ის გამოყენება, რათა უკეთ მოხდეს RAI-ის ჩართვის ადგილის ლოკალიზება და მოხდეს სავარაუდო სიმსივნისა და არასპეციფიკური ჩართვის ერთმანეთისგან განსხვავება.

(სუსტი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

RAI-ით აბლაციური ან ადიუვანტური თერაპიის შემდეგ, დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში, რომლებიც კლინიკურად თავისუფალი არიან რეზიდუალური სიმსივნისგან და თირეოიდული ჰორმონებით თერაპიის ფონზე აღენიშნებათ შრატის Tg-ის არაგანსაზღვრადი დონე და ულტრასონოგრაფიული კვლევა უარყოფითი დინამიკის გარეშეა, პირველ პოსტთერაპიულ სკანირებაზე, ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელის გარეთ იოდის ჩართვის კერების არარსებობის შემთხვევაში, შემდგომ დიაგნოსტიკურ WBS-ს გააჩნია დაბალი სენსიტიურობა და, როგორც წესი, არ არსებობს მასი ჩატარების საჭიროება (583,785,813,814).

დიაგნოსტიკური WBS შეიძლება, იყოს ნაჩვენები სამ ძირითად კლინიკურ შემთხვევაში : (i) პაციენტები, რომლებთანაც პოსტთერაპიულ WBS-ზე ფიქსირდება ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელის გარეთ არსებული ჩართვის უბნები, (ii) პაციენტები, რომელთა პოსტაბლაციური WBS არაინფორმაციულია, ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის დიდი ზომის გამო, ვინაიდან ამ უკანასკნელს აქვს ^{131}I-ის ჩართვის მაღალი ხარისხი (გამოყენებული დოზის >2%, WBS-ის დროს), რამაც შეიძლება, ხელი შეუშალოს ჩართვის უფრო დაბალი ხარისხის მქონე, კისრის ლიმფური კვანძების ვიზუალიზაციას, და (iii) ანტი-Tg ანტისხეულების მქონე პაციენტები, რომლებიც არიან Tg-ის ცრუ უარყოფითი შედეგის რისკის ქვეშ, მაშინაც კი, როდესაც კისრის ულტრასონოგრაფიაზე საეჭვო წარმონაქმნები არ ჩანს. დიაგნოსტიკური WBS-ის გამოყენების ამ იშვიათი ჩვენებების დროს, უპირატესობა ენიჭება ^{123}I-ს, ^{131}I-თან შედარებით, რადგან ამ შემთხვევაში პაციენტი იღებს უფრო დაბალ რადიაციულ დოზებს, და, ასევე, ^{123}I უზრუნველყოფს უკეთესი ხარისხის სურათებს.

^{131}I-ით ან ^{123}I-ით მთელი სხეულის სცინტიგრაფია მოიცავს სიბრტყულ სურათებს ან მთელი სხეულის, ორდეტექტორიანი SPECT გამა კამერის გამოყენებით შექმნილ სურათებს და კისრის, შუასაყრის და ნებისმიერი სხვა საეჭვო უბნის მიერ RAI-ის ჩართვის წერტილოვან სურათებს. მისი ჩატარება შესაძლებელია RAI-ის დიაგნოსტიკური (როგორც წესი, 2-5 mCi) ან თერაპიული დოზის (30-150 mCi) გამოყენების შემდეგ. სიბრტყულ სურათებზე ანატომიური ორიენტირების არარსებობის გამო, ხშირად ძნელი გასარჩევია ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალურ ნარჩენ ქსოვილში ჩართვის კერა ლიმფური კვანძების მეტასტაზებისგან (განსაკუთრებით მაშინ, როცა ნარჩენი ქსოვილის მოცულობა დიდია), ფილტვის მეტასტაზებში ჩართვის კერა ნეკნზე არსებული დაზიანებებისგან, ან RAI-ის ნაწლავში ან შარდის ბუშტში დაგროვება, მენჯის ძვლის დაზიანებებისგან. ჰიბრიდული კამერები აერთიანებს SPECT გამა კამერასა და CT სკანერს ერთ კორპუსში. ეს იძლევა ფუნქციური და ანატომიური ვიზუალიზაციის ზედდების საშუალებას. დასხივების დოზა, რომელიც მიეწოდება პაციენტს, დაბალი დოზით CT-ის გამოყენებისას არის 2-5 mSv (მილიზივერტი), რომელიც გაცილებით ნაკლებია, ვიდრე 100 mCi ^{131}I-ის გამოყენებისას მიღებული დასხივება (დაახლოებით 50 mSv).

RAI-ის დიანოსტიკური ან თერაპიული დოზით (30 mCi ან მეტი) გამოყენების შემდეგ ჩატარებული მთელი სხეულის SPECT/CT ასოცირებულია: (i) ლიმფურ კვანძში დიაგნოსტირებული მეტასტაზის მქონე პაციენტების რიცხვის ზრდასთან და (ii) განუსაზღვრელი შედეგების დაბალ სიხშირესთან (739,743,815-818). მეტიც, SPECT/CT-ის CT ნაწილი დამატებით ინფორმაციას იძლევა იოდის ჩართვის უნარის არმქონე დაზიანებების არსებობის შესახებ; SPECT/CT-ის გამოყენების შედეგად, კიბოს საწინააღმდეგო საერთაშორისო გაერთიანების კლასიფიკაციის მიხედვით, რისკის კლასი შეეცვალა პაციენტების 25%-ს, ხოლო ATA-ის რეციდივის რისკის კლასიფიკაციის მიხედვით — პაციენტების 6%-ს. SPECT-CT-ის მეშვეობით მოხდა მკურნალობის სტრატეგიის ცვლილება პაციენტების 24-35%-ში, რაც გამოწვეულია ორაზროვანი/არაზუსტი შედეგების სიხშირის შემცირებით. და ბოლოს, SPECT-CT-ის გამოყენების ფონზე, აღარაა საჭირო ისეთი გამომსახველობითი კვლევების გამოყენება, როგორიცაა კონტრასტული CT და MRI. RAI-ის ჩართვის დაბალი უნარის ან ამ უნარის არმქონე ნეოპლაზიური დაზიანებები შეიძლება, წარმოადგენდეს SPECT/CT-ის ცრუ უარყოფითი შედეგების მიზეზს.

^{124}I ასხივებს პოზიტრონებს, რაც შესაძლებელს ხდის PET/CT-ის გამოყენებას DTC-ის მქონე პაციენტებში. ის გამოიყენება, როგორც დოზიმეტრული და დიაგნოსტიკური საშუალება დაავადების ლოკალიზაციისთვის. მეტიც, თითოეული ნეოპლაზიური კერისთვის ^{124}I PET/CT საშუალებას იძლევა, გაიზომოს ამ კერის მოცულობა, მის მიერ ^{124}I-ის ჩართვა და ნახევარგამოყოფის პერიოდი, შესაბამისად, წარმოადგენს საიმედო მეთოდს თითოეული ნეოპლაზიური კერის ინდივიდუალური დოზიმეტრული შეფასების საწარმოებლად.

როგორც აღმოჩნდა, PET-ის სენსიტიურობა ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის და/ან მეტასტაზური DTC-ის აღმოსაჩენად, აღემატება ^{131}I სიბრტყული WBS-ის იმავე მაჩვენებელს (99% vs 66%) (819-821). ^{124}I-ით ჩატარებული PET/CT ჯერ არ შეუდარებიათ ^{131}I-ით ჩატარებულ SPECT/CT-თან DTC-ის მქონე პაციენტების დიდ ჯგუფებში. მეტიც, ^{124}I ჯერ არ არის ხელმისაწვდომი კლინიკური გამოყენებისთვის და ამ დროისთვის უმეტესწილად გამოიყენება სამეცნიერო კვლევებში.

[C12] ^{18}FDG-PET სკანირება

■ რეკომენდაცია 68

(A) ^{18}FDG-PET სკანირება უნდა განიხილებოდეს DTC-ის მქონე, მაღალი რისკის პაციენტებთან, რომლებსაც

აღენიშნებათ შრატის Tg-ის მაღალი დონე (როგორც წესი >10 ნგ/მლ) და RAI-ით კვლევით პათოლოგიური ჩართვა ნანახი არ არის.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) [18]FDG-PET სკანირება, ასევე, უნდა განიხილებოდეს, როგორც: (i) ფარისებრი ჯირკვლის დაბალდიფერენცირებული კიბოსა და ჰიურტლის უჯრედოვანი ინვაზიური კარცინომის მქონე პაციენტებში, ერთ-ერთი საშუალება სტადიის თავდაპირველი განსაზღვრისთვის, განსაკუთრებით როდესაც არსებობს კიბოს დამადასტურებელი სხვა მტკიცებულებაც გამომსახველობით კვლევებზე ან, როდესაც სახეზეა შრატის Tg-ის დონის მატება (ii) პროგნოზული საშუალება მეტასტაზური დაავადების მქონე პაციენტებში, დაზიანებების გამოსავლენად და, ასევე, ისეთი პაციენტების იდენტიფიცირებისთვის, რომლებიც იმყოფებიან დაავადების სწრაფი პროგრესირებისა და დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობის ყველაზე მაღალი რისკის ქვეშ, და (iii) მეტასტაზური ან ადგილობრივად ინვაზიური დაავადების გამო ჩატარებულ სისტემურ ან ლოკალურ თერაპიაზე პასუხის შესაფასებელი საშუალება.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

[18]FDG-PET/CT-ის გამოყენება, პირველ რიგში, განიხილება DTC-ის მქონე, მაღალი რისკის პაციენებში, რომელთაც აღენიშნებათ შრატის Tg-ის მომატებული დონე (როგორც წესი >10 ნგ/მლ) და RAI-ით კვლევაზე უარყოფითი შედეგი. 789 პაციენტისგან შემდგარი 25 კვლევის მეტა-ანალიზით, [131]I-ის ჩართვის უნარის არმქონე DTC-ის დროს, [18]FDG-PET/CT-ის სენსიტიურობა იყო 83% (50-100% შუალედში) და სპეციფიკურობა — 84% (42-100% შუალედში) (822). ფაქტორები, რომლებიც გავლენას ახდენს [18]FDG-PET/CT სენსიტიურობაზე არის: სიმსივნის დედიფერენციაცია, დიდი ზომის სიმსივნე, და, შედარებით ნაკლებად, TSH-ით სტიმულაცია.

[18]FDG-PET უფრო სენსიტიურია ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ კიბოს აგრესიული ჰისტოლოგიური ქვეტიპი, მათ შორის დაბალდიფერენცირებული, მაღალუჯრედოვანი და ჰიურტლის უჯრედოვანი კიბო. [18]FDG-ის ჩართვა PET-ზე მეტასტაზური DTC-ის მქონე პაციენტებში, წარმოადგენს მთავარ უარყოფით პროგნოზულ ფაქტორს RAI-ით თერაპიაზე პასუხთან დაკავშირებით და გადარჩენადობის დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს (823,824). მას, ასევე, შეუძლია [18]FDG-ის მაღალი ჩართვის მქონე ადგილების იდენტიფიკაცია (ჩართვის სტანდარტიზებული მაჩვენებელი), რომლებიც შეიძლება, იყოს უფრო აგრესიული და უნდა წარმოადგენდეს თერაპიის ან მჭიდრო მონიტორინგის სამიზნეს. ეს მეთოდი გამოიყენება როგორც დამატებითი საშუალება, [131]I WBS-თან ერთად, მეტასტაზების მიერ [131]I-ის ჩართვის აშკარად არსებობის შემთხვევაშიც კი, რადგან [18]FDG-ის ჩართვა შეიძლება, დაფიქსირდეს ნეოპლაზიურ კერებში, რომლებსაც [131]I-ის ჩართვის უნარი არ აქვს.

პაციენტებში, რომლებშიც TSH-ით სტიმულირებული Tg-ის დონე არის ≤10 ნგ/მლ, [18]FDG-ის სენსიტიურობა დაბალია, და მერყეობს <10%-დან 30%-მდე. შესაბამისად, [18]FDG-PET-ის გამოყენების განხილვა რეკომენდებულია მხოლოდ ისეთ პაციენტებში, რომელთა სტიმულირებული Tg-ის დონე არის ≥10 ნგ/მლ. რა თქმა უნდა, საჭიროა ამ მაჩვენებლის ადაპტირება და შემცირება, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს აგრესიული პათოლოგიური ვარიანტის არსებობისას, რომლის დროსაც შეიძლება, შრატის Tg დაბალი კონცენტრაციით წარმოიქმნებოდეს. მეტიც, ისეთ პაციენტებში, რომლებთანაც არ ფიქსირდება Tg-ის არსებობა, მაგრამ ანტი-Tg ანტისხეულები პერსისტირებს, შრატის Tg-ის დონის სწორად განსაზღვრა შეუძლებელია, და ასეთ დროს, ზოგიერთ პაციენტთან [18]FDG-PET-ის დახმარებით შესაძლოა დაავადების ლოკალიზაციის დადგენა.

[18]FDG-PET სკანირების სენსიტიურობის მცირედ გაზრდა შესაძლებელია TSH-ით სტიმულაციით. 63 პაციენტისგან შემდგარმა მულტიცენტრულმა, პროსპექტულმა კვლევამ აჩვენა, რომ rhTSH-ით სტიმულაციის შემდეგ ჩატარებული [18]FDG-PET/CT-ის დახმარებით დაფიქსირდა უფრო მეტი დაზიანების კერა, ვიდრე ჰორმონჩანაცვლებითი თერაპიისას და TSH-ით სტიმულაციის გარეშე (825). თუმცა, სენსიტიურობა ისეთი პაციენტების გამოსავლენად, რომლებსაც აქვთ, სულ მცირე, ერთი სიმსივნური კერა მაინც, rhTSH-ით სტიმულაციის მეშვეობით არ გაუმჯობესებულა. ამ კვლევაში, ოთხ პაციენტში (6%) მხოლოდ rhTSH-PET-ით აღმოჩენილი დაზიანების კერებს მნიშვნელოვანი როლი ჰქონდა თერაპიული გეგმის ცვლილებაში, და ამ დამატებითი, მცირე ზომის კერების იდენტიფიკაციის კლინიკური სარგებლიანობა ჯერ კიდევ უცნობია. მისი კლინიკური სარგებელი შეიძლება, უფრო მეტი იყოს კისრისა და გულმკერდის ნორმალური CT-ისა და კისრის ნორმალური ულტრასონოგრაფიის მქონე პაციენტებში. შვიდი კვლევის მეტა-ანალიზით, რომელიც მოიცავდა წინა კვლევასაც და ჯამში 168 პაციენტს, დადასტურდა, რომ TSH-ით სტიმულაციის შემდეგ ჩატარებულმა [18]FDG-PET/CT კვლევამ, მკურნალობის გეგმის ცვლილება პაციენტების მხოლოდ 9%-ში გამოიწვია. მეტიც, ცრუ დადებითი შედეგის ნახვა შესაძლებელია [18]FDG-PET კვლევაზე, TSH სტიმულირებითა და მის გარეშე (825).

[18]FDG-PET/CT-ის შედეგებმა შეიძლება, შეცვალოს [131]I-ით მკურნალობის ჩვენებები ან გადაწყვეტილება, [18]FDG-ის ჩართვის უნარის მქონე სიმსივნური კერების ქირურგიული მკურნალობის შესახებ. ცრუ დადებითი კერების არსებობის სიხშირე მერყეობს 0-39% ფარგლებში, აქედან გამომდინარე, გამართლებული ტაქტიკაა FNAB-ის ჩატარება ციტოლოგიით და ასპირატში Tg-ის დონის განსაზღვრა ისეთ პაციენტებში, რომლებთანაც [18]FDG-PET-ის შედეგების საფუძველზე დაგეგმილია ქირურგიული მკურნალობა. აღსანიშნავია კისრის ულტრასონოგრაფიის უფრო მაღალი სენსიტიურობა მეტასტაზური ლიმფური კვანძების დასაგენად, მაშინ როცა [18]FDG-PET წარმოადგენს უფრო სენსიტიურ საშუალებას ისეთი ადგილებისთვის, როგორიცაა რეტროფარინგეული ან რეტროკლავიკულური რეგიონები (825). დღემდე, არ არსებობს მტკიცებულება, რომ TSH-ით სტიმულაცია აუმჯობესებს [18]FDG-PET კვლევის პროგონზულ ღირებულებას.

[C13] CT და MRI

■ რეკომენდაცია 69

(A) კისრისა და გულმკერდის ზედა ნაწილის ვიზუალუზაცია (CT, MRI) ინტრავენური კონტრასტით, უნდა განი-

ხილებოდეს შემდეგ შემთხვევებში: (i) როცა სახეზეა დიდი ზომის, ფართოდ გავრცელებული, რეკურენტული კვანძოვანი დაავადება, რომლის საფუძვლიანი აღწერა ვერ ხერხდება ულტრასონოგრაფიის მეშვეობით, (ii) სავარაუდოდ ინვაზიური, რეკურენტული დაავადების შეფასებისას, რომლის დროსაც ჰაერგამტარ და საჭმლის მომნელებელ გზებში პოტენციური ინვაზია მოითხოვს სრულყოფილ გამოკვლევას, ან (iii) როცა არსებობს ეჭვი, რომ კისრის ულტრასონოგრაფიით არასრულყოფილად ხდება კისრის კვანძოვანი დაავადების ვიზუალიზაცია (მაღალი Tg, კისრის ულტრასონოგრაფიის უარყოფითი შედეგი).

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშულო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) DTC-ის მქონე მაღალი რისკის პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ შრატის Tg-ის მომატებული დონე (როგორც წესი, >10 ნგ/დლ) ან ანტი-Tg ანტისხეულების მზარდი ტიტრი, RAI-ით კვლევის უარყოფითი შედეგით ან მის გარეშე, უნდა განიხილებოდეს გულმკერდის CT კვლევა ინტრავენური კონტრასტის გარეშე (ფილტვის პარენქიმისთვის) ან ინტრავენური კონტრასტით (დამატებით შუასაყრის დასათვალიერებლად).

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(C) ტვინის MRI, ჩონჩხის MR კვლევა და/ან მუცლის CT ან MRI, უნდა განიხილებოდეს DTC-ის მქონე პაციენტებში, შრატის Tg-ის მომატებული დონით (როგორც წესი, >10 ნგ/მლ) და კისრისა და გულმკერდის ვიზუალიზაციის უარყოფითი შედეგით, რომლებსაც აღენიშნებათ ზემოთ ჩამოთვლილ ორგანოებთან დაკავშირებული სიმპტომები, ან რომლებსაც ამზადებენ TSH-ით სტიმულაციური RAI-ით თერაპიისთვის (ჰორმონის შეწყვეტა ან rhTSH) და შეიძლება, ჰქონდეთ გართულებების ან სიმსივნური შეშუპების მაღალი რისკი.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

პაციენტებში, მომატებული ან მზარდი Tg-ის ან ანტი-Tg ანტისხეულების ტიტრით და NED-ით კისრის US-სა და RAI-ით კვლევაზე (ჩატარების შემთხვევაში), უნდა განიხილებოდეს კისრისა და გულმკერდის CT-ის ჩატარება. ანატომიური გამოკვლევის დადებითი შედეგების სიხშირე იზრდება Tg-ის დონის >10 ნგ/მლ-ზე მეტად მატებასთან ერთად. CT წარმოადგენს ყველაზე ხშირად რეკომენდებულ, პირველი რიგის მეთოდს ლიმფური კვანძების მეტასტაზების საპოვნელად პაციენტებში, თავისა და კისრის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომით, და კისრისა და შუასაყრის გამოსაკვლევად აუცილებელია კონტრასტის გამოყენება (826). რადიოაქტიური იოდის გამოყენება შესაძლებელია კონტრასტის ინექციიდან 4-8 კვირის შემდეგ, რადგან პაციენტების უმრავლესობაში, ამ დროისთვის, იოდით კონტამინაციის უდიდესი ნაწილი გამქრალია (315). ეჭვის შემთხვევაში, LID-ის და RAI-ით ტესტირების დაწყებამდე, შესაძლებელია შარდში იოდის (და კრეატინინის) განსაზღვრა, იმაში დასარწმუნებლად, რომ ამ უკანასკნელის კონცენტრაცია არაა მაღალი. დიაგნოსტიკური CT, კისრის US-თან ერთად, შეიძლება, დამატებითი სარგებელის მომტანი იყოს ცენტრალურ მიდამოში, შუასაყარში და ტრაქეის უკან (307-309) მდებარე მაკრომეტასტაზების დეტექციისთვის და, ასევე, ის წარმოადგენს ფილტვში მიკრომეტასტაზების აღმოსაჩენად ყველაზე სენსიტიურ ხელსაწყოს. რევიზიული ოპერაციის შესახებ გადაწყვეტილების მიღებამდე, უნდა განისაზღვროს კისრის სავარაუდო რეკურენტული კერები, მაღალი გაფართოების რადიოგრაფიული კვლევებით, როგორიცაა ულტრასონოგრაფია ან სპირალური აქსიალური CT, ეს კვლევები ავსებს ^{18}FDG-PET/CT-ით ან RAI-ით მიღებულ ინფორმაციას. ამ კერების გამოვლენა უნდა მოხდეს განსაკუთრებული სიფრთხილითა და დაკვირვებით, რათა მოხერხდეს ადეკვატური პრეოპერაციული რუკის შექნა და ქირურგიულად მათი ზუსტად ლოკალიზება. კვანძების შეფასებასთან ერთად, აქსიალურ სკანირებას (CT კონტრასტირების ჩათვლით) გააჩნია მაღალი სარგებლიანობა ლოკალურად რეკურენტული, ინვაზიური დაავადების და ამ უკანასკნელის ახლომდებარე სისხლძარღვებთან ურთიერთკავშირის შეფასებაში. ასეთ პაციენტებს შეიძლება, აღენიშნებოდეთ ხმის ჩახლეჩვა, ხორხის გამოკვლევაზე — სახმო იოგების დამბლა, პროგრესირებადი დისფაგია ან წარმონაქმნის ფიქსაცია ირგვლივმდებარე სტრუქტურებში, რესპირატორული სიმპტომები, სტრიდორისა და ჰემოპტოეს ჩათვლით, და დაზიანების კერები სწრაფი პროგრესირებით/ზრდით. ასეთი კერების სრულად გამოსაკვლევად არაა საკმარისი მხოლოდ ულტრასონოგრაფია, შესაბამისად, ნაჩვენებია აქსიალური CT სკანირება კონტრასტით.

კისრისა და შუასაყარის გამოსაკვლევად, ასევე, მოწოდებულია MRI-ის გამოყენებაც. იგი ტარდება გადოლინიუმის ქელატის ინექციით ან მის გარეშე და არ საჭიროებს იოდის, როგორც საკონტრასტო საშუალების, გამოყენებას. კისრისა და შუასაყრის ვიზუალიზაციისთვის, MRI-ისა და CT სკანირების შესაძლებლობები არ არის ერთმანეთთან შედარებული, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტების დიდ ჯგუფში (827-829). CT-თან შედარებით, MRI კვლევამ შეიძლება, უკეთ განსაზღვროს ჰაერგამტარი და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ჩართვა პროცესში (830,831). ის ხშირად გამოიყენება, როგორც მეორე რიგის გამომსახველობითი კვლევა ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც CT სკანირებაზე დაუფიქსირდათ დაზიანების აშკარა, ან საეჭვო უბანი, იმისთვის, რომ უკეთ მოხდეს ამ უბნის საზღვრების დადგენა. პროცედურის დროს, კისრის ქვედა ნაწილში, ჰაერგამტარი და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტების მოძრაობამ შეიძლება, დააქვეითოს მიღებული სურათების ხარისხი (414). ტრაქეისა და საყლაპავის ენდოსკოპია, ულტრასონოგრაფიით ან მის გარეშე, ასევე, შეიძლება, იყოს ხელსაყრელი საშუალება ჰაერგამტარი და საჭმლის მომნელებელ გზებში ინვაზიის აღმოსაჩენად. ფილტვის მიკრო კვანძების აღმოსაჩენად, MRI წარმოადგენს ნაკლებად სენსიტიურ მეთოდს, CT-თან შედარებით.

და ბოლოს, ჯერ კიდევ განხილვის საგანია, დიაგნოსტიკური მიზნებისთვის, უნდა გამოიყენებოდეს ეს გამომსახველობითი კვლევები (CT და MRI) თუ ^{18}FDG-PET/CT უნდა წარმოადგენდეს პირველი რიგის სადიაგნოსტიკო გამომსახველობით კვლევას. წარსულში, CT კვლევა კონტრასტით, წარმოადგენდა ყველაზე სენსიტიურ საშუალებას ლიმფური კვანძების მეტასტაზების აღმოსაჩენად, მაგრამ თანამედროვე PET/CT აღჭურვილობის CT

ისეთივე სანდო ხელსაწყოა, როგორც რადიოლოგიაში გამოყენებული CT, და, ასევე, ^{18}FDG-PET/CT სკანირების მეშვეობით დაზიანების მრავალი კერის აღმოჩენაა შესაძლებელი, თუნდაც კონტრასტირების გარეშე (833,834). ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზებს, ან ლოკალურ რეციდივსა და სისხლძარღვებს, ან საჰაერო-მომნელებელ ტრაქტს შორის მკვეთრი საზღვრის გავლება ხშირად შეუძლებელია მხოლოდ უკონტრასტო ^{18}FDG-PET/CT-ის მეშვეობით, ამიტომ შეიძლება, საჭირო გახდეს სხვა გამომსახველობითი კვლევების (CT და MRI კონტრასტით) გამოყენება, განსაკუთრებით პრეოპერაციული შეფასებისთვის. შედეგად, გავრცელებული დაავადების მქონე ყველა პაციენტთან უნდა განიხილებოდეს ^{18}FDG-PET/CT-ისა და CT-ის კონტრასტით გამოყენება, და ზოგიერთ მათგანთან, ასევე, შეიძლება, საჭირო გახდეს MRI.

გამომსახველობითი კვლევების ასეთი დაგეგმვა გამოიყენება პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ მხოლოდ შრატის Tg-ის მომატებული დონე (>5-10 ნგ/მლ) და არ აღენიშნებათ დაავადების არსებობის სხვა რამე მტკიცებულება (კისრისა და გულმკერდის გამომსახველობითი კვლევით), და გამოკვლევა იწყება ^{18}FDG-PET/CT კვლევით (822,833). წარსულში, ასეთ პაციენტებში გამოიყენებოდა ემპირიული მკურნალობა, მაგრამ უკანასკნელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ^{18}FDG-PET/CT სკანირება უფრო სენსიტიური მეთოდია და უნდა გამოიყენებოდეს, როგორც პირველი რიგის საშუალება, მაშინ, როცა RAI-ით ემპირიული მკურნალობა განიხილება მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომლებშიც არ ფიქსირდება ^{18}FDG-ის ჩართვა (833).

[C14] მიმდინარე რისკის სტრატიფიკაციის (თერაპიაზე შედეგი) გამოყენება, ხანგრძლივი მეთვალყურეობისა და თერაპიული მართვის შესახებ გადაწყვეტილებების მისაღებად

მიმდინარე რისკების სტრატიფიკაცია საშუალებას აძლევს ექიმს, გასცეს მართვის ინდივიდუალური რეკომენდაციები, დროთა განმავლობაში რისკების მაჩვენებლის ცვლილებასთან ერთად. თერაპიაზე შედეგის მიხედვით, მოსალოდნელია რისკის კლასის ცვლილება, ATA-ის რისკის სტრატიფიკაციის მიხედვით, თუმცა, ჯერ კიდევ უცნობია, როგორ უნდა მოხდეს მეთვალყურეობისა და თერაპიული სტრატეგიების მოდიფიკაცია ამ ცვლილების ფონზე, მიუხედავად ამისა, ვადასტურებთ შემდეგ ცნებებს (მეტი დეტალი ცხრილში 8):

საუკეთესო შედეგი: თერაპიაზე საუკეთესო შედეგის ფონზე უნდა შემცირდეს დინამიკაში დაკვირვების ინტენსივობა და სიხშირე და TSH-ის სუპრესიის ხარისხი (მართვის ეს ცვლილება ყველაზე აშკარა იქნება ATA-ის მიხედვით, საშუალო და მაღალი რისკის პაციენტებში).

ბიოქიმიურად არასრულყოფილი შედეგი: თუ მსგავსი შედეგი ასოცირებულია შრატის Tg-ის სტაბილურ ან კლებად დონესთან, მაშინ პაციენტების უმრავლესობაში დასაშვებია დაკვირვების გაგრძელება TSH-ის სუპრესიის ფონზე. Tg-ის ან ანტი-Tg ანტისხეულების დონის მატება მოითხოვს დამატებითი გამომსახველობითი კვლევებისა და, პოტენციურად, დამატებითი თერაპიების ჩართვას.

სტრუქტურულად არასრულყოფილი შედეგი: მსგავსი შედეგის შემთხვევაში შესაძლებელია, საჭირო გახდეს დამატებითი მკურნალობა ან დაკვირვების გაგრძელება, რაც დამოკიდებულია მრავალ კლინიკო-პათოლოგიურ ფაქტორზე, მათ შორის ზომაზე, მდებარეობაზე, ზრდის სიჩქარეზე, RAI-ის ჩართვის უნარზე, ^{18}FDG-ის ჩართვის უნარსა და სტრუქტურული დაზიანების კერების სპეციფიკურ პათოლოგიურ სურათზე.

განუსაზღვრელი შედეგი: მსგავსი შედეგის შემთხვევაში საჭიროა დაკვირვების გაგრძელება, არასპეციფიკური დაზიანების კერების სერიული ვიზუალიზაციისა და შრატის Tg-ის მონიტორინგის ფონზე. იმ შემთხვევაში, თუ არასპეციფიკური მონაცემები დროთა განმავლობაში საეჭვო ხდება ან შრატის Tg-ის ან ანტი-Tg ანტისხეულების დონე იმატებს, მდგომარეობის შეფასება შესაძლებელია დამატებითი გამომსახველობითი კვლევების ან ბიოფსიის მეშვეობით.

[C15] რა არის TSH-ის სუპრესიის როლი ჰორმონჩანაცვლებითი თერაპიის დროს DTC-ის მქონე პაციენტებში დინამიკაში ხანგრძლივად დაკვირვების დროს?

■ რეკომენდაცია 70

(A) თერაპიაზე სტრუქტურულად არასრულყოფილი შედეგის შემთხვევაში საჭიროა პაციენტის შრატის TSH-ის დონის შენარჩუნება <0.1 მსე/ლ-ის ფარგლებში, თუ არ არსებობს რამე განსაკუთრებული წინააღმდეგჩვენება.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) თერაპიაზე ბიოქიმიურად არასრულყოფილი შედეგის შემთხვევაში საჭიროა შრატის TSH-ის შენარჩუნება 0.1-0.5 მსე/ლ ფარგლებში და საჭიროა ATA-ის მიხედვით, რისკის საწყისი კლასიფიკაციის, Tg-ის დონის, დროთა განმავლობაში Tg-ის ცვლილების ტენდენციისა და TSH-ის სუპრესიის თანმხლები რისკის გათვალისწინება.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(C) პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ მაღალი რისკის დაავადება, მაგრამ გამოავლინეს თერაპიაზე საუკეთესო (კლინიკურად და ბიოქიმიურად დაავადებისგან თავისუფალი) ან განუსაზღვრელი შედეგი, უნდა განიხილებოდეს სუპრაფიზიოლოგიური დოზით (რედ. შენიშვნა) ჰორმონული თერაპიის გაგრძელება 5 წლის განმავლობაში, შრატის TSH-ის დონის 0.1-0.5 მსე/ლ-მდე შესანარჩუნებლად, რის შემდეგაც დასაშვებია TSH-ის სუპრესიის ხარისხის შემცირება, რეციდივის მუდმივი მეთვალყურეობის გათვალისწინებით.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(D) თერაპიაზე საუკეთესო (კლინიკურად და ბიოქიმიურად დაავადებისგან თვისუფალი) ან განუსაზღვრელი შედეგის დროს, განსაკუთრებით რეციდივის დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში, შრატის TSH-ის დონე შეიძლება, შენარჩუნდეს დაბალ საზღვრებში (0.5-2 მსე/ლ).

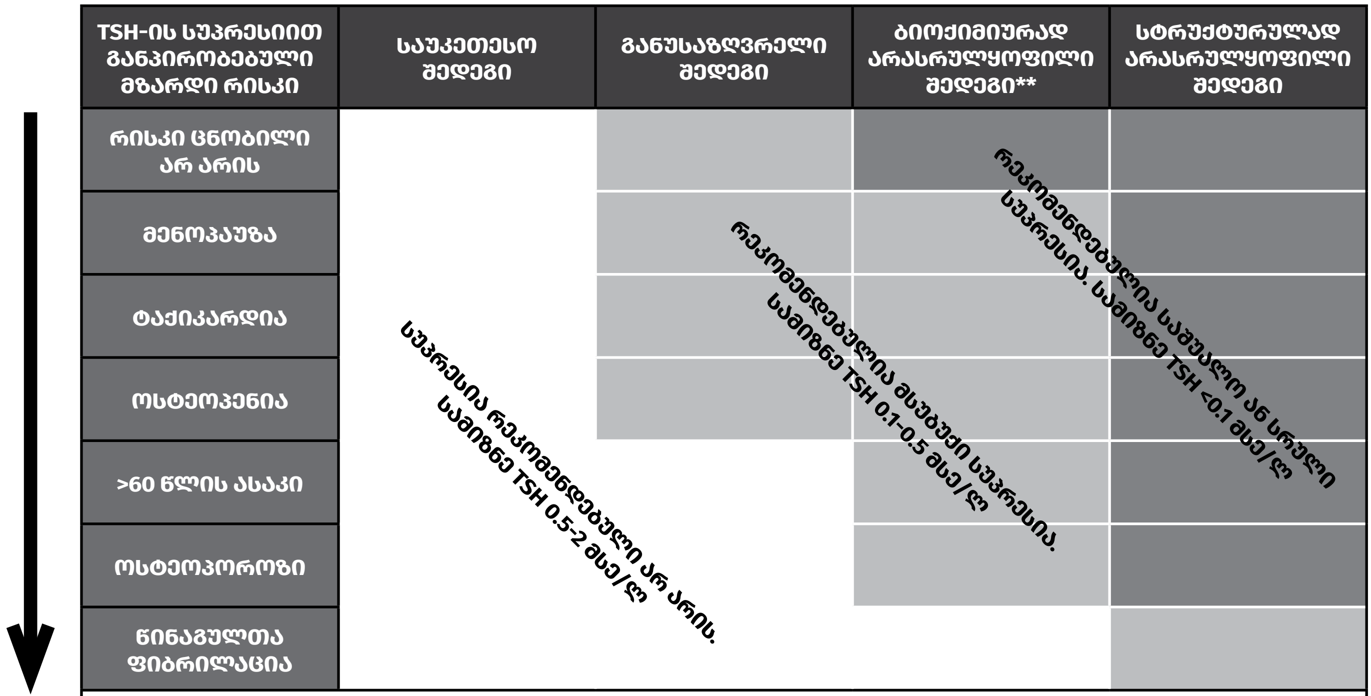
(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(E) პაციენტებში, რომლებსაც არ ჩატარებიათ ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია ან ადიუვანტური თერაპია, რომლებმაც გამოავლინეს თერაპიაზე საუკეთესო ან განუსაზღვრელი შედეგი და კისრის ულტრასონოგრაფია შეესაბამება ნორმას, ასევე, აღენიშნებოდათ დაბალი ან განუსაზღვრელად სუპრესირებული Tg ან სტაბილური Tg-ის და ანტი-Tg ანტისხეულების დონე, დასაშვებია TSH-ის სამიზნე დონე იყოს 0.5-2 მსე/ლ.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

მეტა-ანალიზით დადგინდა თირეოიდული ჰორმონებით სუპრესიასა და ძირითადი კლინიკური გვერდითი მოვლენების სიხშირის შემცირებას შორის ასოციაციის არსებობა (745). თირეოიდული ჰორმონებით TSH-ის სუპრესიის შესაბამისი ხარისხი ჯერ კიდევ უცნობია, განსაკუთრებით მაღალი რისკის პაციენტებში, რომლებიც დაავადებისგან გათავისუფლებულად ითვლებიან. ერთ-ერთ კვლევაში აღმოაჩინეს, რომ მუდმივად სუპრესირებული TSH (0.05 მსე/ლ) ასოცირებული იყო უფრო ხანგრძლივ ურეციდივო გადარჩენადობის მაჩვენებელთან და TSH-ის სუპრესიის ხარისხი რეციდივის დამოუკიდებელი პროგნოზული ფაქტორი იყო, (749). საპირისპიროდ, სხვა კვლევაში აღმოჩნდა, რომ დაავადების სტადია, პაციენტის ასაკი და ^{131}I-ით თერაპია წარმოადგენს დაავადების პროგრესირების დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორებს, ხოლო TSH-ის სუპრესიის ხარისხს არ გააჩნდა იგივე პრედიქტორული ღირებულება (275). მესამე კვლევამ აჩვენა, რომ LT4-ით თერაპიისას Tg-ის დონე გაცილებით უფრო მაღალი იყო TSH-ის ნორმალური მაჩვენებლის შემთხვევაში, ვიდრე სუპრესირებული TSH-ის დროს (<0.5 მსე/ლ), მაგრამ მხოლოდ იმ პაციენტებში, ვისაც აღენიშნებოდა დაავადების ლოკალური, ან შორეული რეციდივი (835). მეოთხე კვლევამ, რომელიც მოიცავდა 2936 პაციენტს, აჩვენა, რომ მე-3 ან მე-4 სტადიის NTCTCSG-ის მქონე პაციენტებში, TSH-ის <0.1 მსე/ლ-მდე სუპრესია ასოცირებული იყო საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლის მკვეთრ გაუმჯობესებასთან, ხოლო მე-2 სტადიის პაციენტებში TSH-ის 0.1-0.5 მსე/ლ ფარგლებში შენარჩუნება უზრუნველყოფდა იმავე შედეგს. თუმცა, TSH-ის არაგანსაზღვრად დონემდე სუპრესიას მე-2 სტადიის პაციენტებში არ ჰქონია მნიშვნელოვანი უპირატესობა, ხოლო TSH-ის სუპრესია პირველი სტადიის პაციენტებში არ ყოფილა რამე სარგებელის მომტანი (671) და TSH-ის მაღალი ხარისხით, <0.03 მსე/ლ-მდე სუპრესია არ

ცხრილი 10. **Bethesda თირეოტროპული ჰორმონის სამიზნე მაჩვენებლები თირეოიდული ჰორმონებით ხანგრძლივი თერაპიისას**



* 0.5 მსე/ლ წარმოადგენს რეფერენსული საზღვრების ქვედა საზღვარს TSH-ის ტესტისთვის, ის შეიძლება იყოს 0.3-0.5 მსე/ლ, TSH-ის ტესტის მიხედვით

** ბიოქიმიურად არასრულყოფილი პასუხის მქონე პაციენტებში TSH-ის სამიზნე მაჩვენებელი შეიძლება, განსხვავებული იყოს, ATA-ის რისკის სტრატიფიკაციის მიხედვით განსაზღვრული თავდაპირველი რისკის, Tg-ის დონის, Tg-ის დროთა განმავლობაში ცვლილების და TSH-ის სუპრესიის რისკის მიხედვით

- სუპრესია საჭირო არ არის, სამიზნე TSH 0.5-2 მსე/ლ
- მსუბუქი სუპრესია, სამიზნე TSH 0.1-0.5 მსე/ლ
- საშუალო ან სრული სუპრესია, სამიზნე TSH <0.1 მსე/ლ

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

წარმოადგენდა დამატებითი სარგებელის წყაროს (746). სხვა კვლევაში აღმოჩნდა, რომ შრატის TSH-ის ზღვრული მაჩვენებელი — 2 მსე/ლ, საუკეთესო საშუალება იყო დაავადებისგან თავისუფალი პაციენტებისა და კიბოსთან ასოცირებული სიკვდილობის ან რეციდიული პაციენტების სადიფერენციაციოდ, რაც, ასევე, მნიშვნელოვანი ფაქტორი იყო, როდესაც მოხდა ასაკისა და სიმსივნის სტადიის ჩართვა მულტივარიაციულ ანალიზში (750). პროსპექტულმა კვლევამ აჩვენა, რომ დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებელი დაბალი რისკის პაციენტებში, რომლებსაც არ ჰქონდათ ჩატარებული TSH-ის სუპრესია, არ ჩამოუვარდებოდა იმავე მაჩვენებელს TSH-სუპრესირებულ პაციენტებში (836). ჯერჯერობით არ არის ჩატარებული პროსპექტული კვლევები, რომელიც სექცია [C14]-ში მოყვანილ, პოსტოპერაციულად და RAI-ით აბლაციის შემდეგ 6-12 თვეში სიმსივნის არარსებობის კრიტერიუმებზე დაყრდნობით გამოიკვლევდა ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს რეციდივისა და მისგან გამოწვეული სიკვდილობის რისკს, პაციენტებში TSH-ის ცვალებადი დონით.

უკანასკნელ ობზერვაციულ კვლევაში დაფიქსირდა კარდიოვასკულარული და ყველა მიზეზით სიკვდილობის უფრო მაღალი მაჩვენებელი DTC-ის მქონე პაციენტებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (837). ავტორებმა, ასევე, აღნიშნეს, რომ DTC-ის მქონე პაციენტებში გადარჩენადობის მაჩვენებელი უფრო დაბალი იყო, როდესაც TSH-ის დონე შეესაბამებოდა <0.02 მსე/ლ-ს, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია თერაპიაზე იდეალური პასუხის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებთანაც აუცილებელია გადაჭარბებული მკურნალობის თავიდან აცილება. უკანასკნელ მიმოხილვაში აღწერილია მიდგომა, თუ როგორაა შესაძლებელი სიმსივნის რეციდივის ან პროგრესირების რისკებისა და თიროქსინით სუპრესიით განპირობებული რისკების დაბალანსება (747). ამ მიმოხილვით იოლდება, განისაზღვროს პაციენტები მიეკუთვნებიან დაბალი, საშუალო თუ მაღალი რისკის-კატეგორიას TSH-ის სუპრესიით გამოწვეული გართულებების მხრივ. ცხრილში 10 მოყვანილია რეკომენდაციები TSH-ის იმ დიაპაზონისთვის, რომელიც განსაზღვრულია კიბოს თერაპიაზე შედეგისა და LT4-ით თერაპიის რისკების შეწონვით, რომელიც ადაპტირებულია Biondi და Cooper-ის მიმოხილვის მიხედვით (747). პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ TSH-ის სუპრესიის ფონზე გულისმხრივი და ძვლოვანი გვერდითი ეფექტების განვითარების მაღალი რისკი, საჭიროა TSH-ის სუპრესიის პოტენციური სარგებლისა და რისკების აწონვა და სწორი შეფასება. პერი- და პოსტმენოპაუზურ ქალებში, რომლებსაც ძვლის მასის კარგვის მაღალი რისკი აქვთ, სასურველია დამატებითი მკურნალობა კალციუმის დანამატებით, D ვიტამინით და სხვა, ძვლის შემავსებელი აგენტების გამოყენებით (ბისფოსფონტები, დენოსუმაბი და ა.შ.), β-ბლოკერები შეიძლება, განიხილებოდეს უფრო ასაკოვან პაციენტებში, რათა მოხდეს მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიისა და ტაქიკარდიის პრევენცია (838,839).

არ არსებობს ზუსტი მონაცემები იმისთვის, რომ გაიცეს ძლიერი რეკომენდაციები TSH-ის სუპრესიის ინტენსიურობისა და ხანგრძლივობის შესახებ, თერაპიაზე ბიოქიმიურად არასრულყოფილი პასუხის მქონე პაციენტებში. ეს კატეგორია მოიცავს სხვადასხვა პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ შრატის Tg-ის დაბალი, თუმცა, განსაზღვრადი (რედ. შენიშვნა) დონე (საშუალო არასტიმულირებული Tg 3.6 ნგ/მლ) და ATA-ის რისკის სტრატიფიკაციის მიხედვით, თავდაპირველად იყვნენ კლასიფიცირებული, როგორც დაბალი რისკის (16-24%), საშუალო რისკის (47-64%) ან მაღალი რისკის (18-21%) პაციენტებად (539,607). მეტიც, ამ კოჰორტაში სტრუქტურულად იდენტიფიცირებადი დაავადების განვითარების რისკი არ წარმოადგენს ცალსახა მაჩვენებელს, არამედ დაკავშირებულია რეზიდუალური დაავადების ქცევასთან, რაც კარგად ჩანს, როგორც Tg-ის მატების მასშტაბით, ისე Tg-ის ან ანტი-Tg ანტისხეულების მატების სიჩქარით. სუსტ მონაცემებსა და ექსპერტების მოსაზრებებზე დაყრდნობით, ჩვენ რეკომენდაციას ვუწევთ TSH-ის 0.1-0.5 მსე/ლ სამიზნე მაჩვენებელს იმ პაციენტთა უმრავლესობისთვის, ვისაც აღენიშნება არასრულყოფილი ბიოქიმიური პასუხი, ამავდროულად, შეიძლება, საჭირო იყოს TSH-ის ნაკლებად ინტენსიური სუპრესია (0.5-2.0 მსე/ლ), ATA-ის მიხედვით დაბალი რისკის პაციენტებში, რომელთა არასტიმულირებული Tg-ის დონე ახლოსაა იდეალური პასუხის მქონე პაციენტების იმავე მაჩვენებლის ზღვართან (მაგ.: არასტიმულირებული Tg დონე 1-2 ნგ/მლ ფარგლებში), მაშინ, როცა TSH-ის უფრო მეტად სუპრესია (<0.1 მსე/ლ) შეიძლება, იყოს სასურველი უფრო მაღალი, ან სწრაფად მზარდი Tg-ის მაჩვენებლების შემთხვევაში.

[C16] რა არის მეტასტაზური DTC-ის მქონე პაციენტების მართვის ყველაზე სწორი სტრატეგია?

მეტასტაზების აღმოჩენა შეიძლება დაავადების საწყის ეტაპზე, სტადიის თავდაპირველი განსაზღვრის, ან ხანგძლივი მეთვალყურეობის დროს. თუ მეტასტაზების არსებობა გამოვლინდება საწყისი თერაპიის შემდეგ, ზოგიერთ პაციენტთან, შესაძლებელია დამატებითი მკურნალობის ჩატარება, რასაც შეუძლია სიცოცხლის გადარჩენა ან ავადმყოფის მდგომარეობის შემსუბუქება (840-844). მეტასტაზური დაავადების მკურნალობის თანმიმდევრობა შემდეგია: ლოკო-რეგიონული სიმსივნის ქირურგიული რეზექცია პოტენციურად განკურნებად პაციენტებში, ^{131}I-ით თერაპია RAI-ის მიმართ მგრძნობიარე დაავადების დროს, სხივური თერაპია ან დამიზნებითი მკურნალობის სხვა მეთოდები, როგორიცაა, მაგალითად, თერმული აბლაცია, TSH-ის სუპრესიული ჰორმონული თერაპია პაციენტებისთვის სტაბილური ან ნელა პროგრესირებადი, ასიმპტომური დაავადებით, და სისტემური მკურნალობა კინაზას ინჰიბიტორებით (უმჯობესია FDA-ის მიერ დამტკიცებული მედიკამენტების გამოყენება ან კლინიკურ კვლევაში მონაწილეობა), განსაკუთრებით, პაციენტებში მკვეთრად პროგრესირებადი, მაკროსკოპული, რეფრაქტერული დაავადებით. განსაკუთრებულ შემთხვევებში დასაშვებია იცადოს კლინიკურ კვლევებში პაციენტების ჩართვა ან კინაზას ინჰიბიტორების გამოყენება და შემდეგ გარეგანი სხივური თერაპია, ამის მიზეზი ნაწილობრივ არის გარეგან სხივურ თერაპიასთან ასოცირებული ავადობის მაღალი მაჩვენებელი და ამ მეთოდის შედარებით ნაკლები ეფექტიანობა. თუმცა, ლოკალური მკურნალობის მეთოდები, როგორიცაა თერმული (რადიოსიხშირული ან კრიო-) აბლაცია (845), ეთანოლით აბლაცია (846), ან ქემოემბოლიზაცია (847) შეიძლება, სასარგებლო იყოს პაციენტებში ერთი ან რამდენიმე მეტასტაზით და პაციენტებში, ადგილობრივი

გართულებების მაღალი რისკით; ასეთ შემთხვევებში, საჭიროა, ჩატარდეს ლოკალური მკურნალობა ნებისმიერი ტიპის სისტემური მკურნალობის დაწყებამდე. ამ მეთოდების საშუალებით შეიძლება, გაკონტროლდეს მეტასტაზები, თავიდან იყოს აცილებული ადგილობრივი გართულებები და გადავადდეს სისტემური მკურნალობის დაწყება. დამატებით, ქირურგიული მკურნალობა მნიშვნელოვანია არაგანკურნებად პაციენტებში, გართულებების პრევენციისთვის, ისეთ სამიზნე რეგიონებში, როგორიცაა ცნს და კისრის მიდამო. საპირისპიროდ, კონსერვატიული თირეოიდული ჰორმონებით TSH-ის სუპრესიული მკურნალობა, შეიძლება, მისაღები იყოს კონკრეტული პაციენტებისთვის, სტაბილური, ასიმპტომური ლოკალური მეტასტაზური დაავადებით და პაციენტთა უმრავლესობისთვის, სტაბილური, ასიმპტომური, შორეული მეტასტაზებით, რომლებიც არაა გავცრელებული ცნს-ში.

[C17] როგორია ოპტიმალური პირდაპირი მიდგომა კისრის არეში სტრუქტურულ რეციდივზე ეჭვისას?

■ რეკომენდაცია 71

პაციენტებში ბიოფსიით დადასტურებული პერსისტენტული ან რეციდიული დაავადებით, რომლებსაც წარსულში ერთხელ უკვე ჩატარებული აქვთ ოპერაცია კისრის ამ მიდამოზე, უნდა მოხდეს ოპერაციის მინიმალური მასშტაბის შერჩევა და ჩარევა უნდა განხორციელდეს მხოლოდ გამომსახველობითი კვლევებით ანატომიურად ლოკალიზებულ ლიმფურ კვანძებზე. ლიმფური კვანძების ზომა ცენტრალურ კომპარტმენტში უნდა იყოს ≥8 მმ და ლატერალურ კომპარტმენტში კი — ≥10 მმ.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ლიმფური კვანძის პერსისტენტული ან რეციდიული დაავადება შეიძლება, დასრულდეს ინვაზიით და ეს საფრთხე წარმოადგენს შფოთვის უდიდეს წყაროს პაციენტისა და ექიმისთვის (848). თუმცა, რამდენიმე ობზერვაციული კვლევის მიხედვით, მცირე მოცულობის რეციდიული დაავადება შეიძლება, მიმდინარეობდეს გართულებების გარეშე და შესაძლოა, იმართოს აქტიური მეთვალყურეობით, თუმცა, კვლევებში, დაზიანების ყველა კერა არაა ავთვისებიანი (624,849). დიდი ზომის ან ინვაზიური რეციდიული სიმსივნის მკურნალობის საუკეთესო საშუალებაა ქირურგიული ჩარევა (319,850-853).

ქირურგიული მკურნალობის შეთავაზების საკითხი წყდება ორი ურთიერთსაპირისპირო საკითხის აწონ-დაწონვით: (i) რევიზიული ოპერაციის რისკები (რომლებიც, როგორც წესი, უფრო მაღალია ვიდრე პირველადი ოპერაციის დროს, წინა ოპერაციის შედეგად განვითარებული ნაწიბუროვანი ცვლილებების გამო) (854); (ii) ფაქტი, რომ ქირურგიული რეზექცია, მკურნალობის სხვა ნებისმიერ მეთოდთან შედარებით, არის ყველაზე ოპტიმალური მეთოდი ლიმფური კვანძის მაკროსკოპული მეტასტაზური დაავადების დროს. გადაწყვეტილების მიღების დროს აუცილებლად გასათვალისწინებელი საკითხია ქირურგის გამოცდილება, რომელიც განსაკუთრებით დახელოვნებული უნდა იყოს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს რევიზიული ოპერაციების ჩატარებაში, რაც ცალკე ქირურგიულ ოსტატობას მოითხოვს. კისრის რეციდიული კვანძების ქირურგიული მკურნალობის შესახებ გადაწყვეტილების მიღება, უნდა მოხდეს შორეული მეტასტაზების არსებობისა და პროგრესირების გათვალისწინებით, თუმცა, იგი შეიძლება, მაინც ჩატარდეს მათი არსებობის შემთხვევაშიც, სიმპტომების შემსუბუქებისა და ჰაერგამტარი და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტების ობსტრუქციის პრევენციის მიზნით. მკურნალობის, კერძოდ კი, ოპერაციის ჩატარების შესახებ გადაწყვეტილების მიღება უნდა მოხდეს კოლაბორაციული გუნდის მიერ, რომელიც მოიცავს ქირურგს, ენდოკრინოლოგსა და, რაც მთავარია, პაციენტსა და მის ოჯახს (855). შესაბამისად, დაავადების ციტოლოგიური დადასტურების გადავადება შესაძლებელია, თუ FNA-ის შედეგები არ მოითხოვს დამატებით კვლევას ან მკურნალობას. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგადად, პათოლოგიური რადიოგრაფიული შედეგების დროს, რეკომენდაციას ვუწევთ დაავადების ციტოლოგიურ დადასტურებას, ასევე, გასათვალისწინებელია, რომ ეს შეიძლება, არ იყოს საჭირო (ან შესაძლებელი) ყველა შემთხვევაში (მაგ. რადიოგრაფიული პასუხი, ავთვისებიანობის ძალიან მაღალი ალბათობით, ან ლიმფური კვანძის სპეციფიკური მდებარეობა, ხშირად ართულებს/შეუძლებელს ხდის ბიოფსიის ჩატარებას).

[C18] ლიმფური კვანძის ზომის ზღვრული მაჩვენებელი

ქირურგიული ჩარევის განხილვა ხდება კლინიკურად აშკარა, მაკროსკოპული ლიმფური კვანძის მეტასტაზური დაავადების რადიოგრაფიული ანალიზის გათვალისწინებით, როგორიცაა ულტრასონოგრაფია (ცხრილი 2) და/ან აქსიალური სკანირება, და არა მხოლოდ Tg-ის დონეზე დაყრდნობით (309,335,856). რევიზიული ოპერაციის რისკების გათვალისწინებით, აუცილებელია პრეოპერაციულად განსაზღვრული, კონკრეტული სამიზნის არსებობა. ოპერაციის რისკები დაკავშირებულია, ნაწილობრივ, სამიზნე ლიმფური კვანძ(ებ)ის ზუსტ მდებარეობასთან და ასევე, ჩატარებულია თუ არა დისექცია სამიზნე მიდამოზე წარსულში, როგორიცაა, მაგალითად, პირველადი თირეოიდექტომიის შემდეგ, კისრის ცენტრალური, რეციდიული კვანძები. პრეოპერაციული რუკის შედგენისა და ზუსტი ქირურგიული მდებარეობის განსაზღვრისთვის, საჭიროა მაღალი რეზოლუციის რადიოგრაფიული ანატომიური გამოკვლევების ჩატარება, როგორიცაა ულტრასონოგრაფია ან სპირალური CT სკანირება, კონტრასტით, ^{18}FDG-PET/CT ან RAI-SPECT/CT-თან ერთად (ამ უკანასკნელების ჩატარების შემთხვევაში) (309,856). რადიოგრაფიულად საეჭვო ლიმფურ კვანძში რეციდივის არსებობისას, შეიძლება, ჩატარდეს FNA ულტრაბგერითი კონტროლით ციტოლოგიისთვის, ასპირატში Tg-ის რაოდენობის განსაზღვრით. ამ დროს გათვალისწინებული უნდა იყოს, რომ იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტს არ აქვს ჩატარებული RAI-ით თერაპია, Tg-ის პასუხი შეიძლება, დადებითი იყოს, ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელში პერსისტენტულ, კეთილთვისებიან ნარჩენ ქსოვილთან ერთად. პრეოპერაციულად (რედ. შენიშვნა) ულტრაბგერითი კონტროლის ქვეშ, ნახშირის ინექციამ (ტატუირებამ) მონიშვნის მიზნით შეიძლება, გაამარტივოს ქირურგის მიერ ლიმფური კვანძის ლოკალიზაციის პროცესი ოპერაციის დროს (344).

ქირურგიულ სამიზნეებად შეიძლება, ჩაითვალოს ავთვისებიანი კვანძები ცენტრალურად ზომით ≥8 მმ და ლატერალურად ზომით ≥10 მმ, რომლებზეც ჩატარებულია FNAB და შესაძლებელია მათი ლოკალიზება ანატომიური გამომსახველობითი კვლევებით (ულტრაბგერა აქსიალურ CT-ისთან კომბინაციაში ან მის გარეშე) (309,857-859). კვანძის მოკლე ღერძის დიამეტრის ზომა ოპტიმალურადაა დანერგილი, კვანძის ავთვისებიანობის გამო ქირურგიული ჩარევის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში. შედარებით მცირე დაზიანებები, სავარაუდოდ, უკეთ იმართება აქტიური მეთვალყურეობის მეშვეობით, სერიულ ვიზუალუზაციასთან ერთად, ხოლო FNA და შემდგომი ჩარევა გადავადდება დაავადების სტრუქტურული პროგრესირების დაფიქსირებამდე. თუმცა, გადაწყვეტილების მიღებისას, მრავალი სხვა ფაქტორიცაა გასათვალისწინებელი, მათ შორის მოცემული ავთვისებიანი კვანძების სიახლოვე სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან სტრუქტურებთან და სახმო იოგების ფუნქციური სტატუსი. ასევე, მხედველობაშია მისაღები თანხლები დაავადებების არსებობა, პაციენტის მოტივაცია და ემოციური დამოკიდებულება, სიმსივნის მახასიათებელ ძირითად ფაქტორებთან ერთად (მაღალდიფერენცირებული კიბოს ჰისტოლოგიური სურათი, Tg-ის გაორმაგების დრო, RAI-ის ჩართვის უნარი, ^{18}FDG-PET-ის ჩართვის უნარი და სიმსივნის აგრესიულ ქცევასთან ასოცირებული მოლეკულური მარკერები). ზოგიერთ შემთხვევაში, მეტასტაზური კვანძები ზომით >8-10მმ, შეიძლება, დარჩეს მჭიდრო მეთვალყურეობის ქვეშ სერიული კლინიკური და რადიოგრაფიული კვლევებით, პაციენტისა და მულტიდისციპლინური გუნდის გადაწყვეტილების საფუძველზე, ამ კერების პროგრესირების შემთხვევაში განიხილება ოპერაციული მკურნალობა, ხოლო მათი სტაბილურობის შემთხვევაში, გრძელდება დინამიკაში კონსერვატიულად დაკვირვება.

[C19] ლიმფური კვანძების ოპერაციის მასშტაბი

ფოკალურად, თითო-თითო ლიმფური კვანძის ამოკვეთის მიდგომების თანმხლები რეციდივის გაზრდილი რისკიდან გამომდინარე, რეკომენდებულია კომპარტმენტული ოპერაციის ჩატარება (860,861). საჭიროა დაგეგმილი კომპარტმენტული დისექციის მასშტაბის დარეგულირება და შედარებით შეზღუდვა ქირურგის მიერ პროცედურის უსაფრთხოების შეფასების შემდეგ, ეს უკანასკნელი კი დაკავშირებულია ნაწიბურის/ანატომიური ცვლილების არსებობასთან (წინა ოპერაციიდან და/ან ჩატარებული რადიაციული თერაპიიდან) და მოსალოდნელი გართულებების გაცნობიერებასთან. კისრის ლატერალური კომპარტმენტის რევიზიული დისექცია მოიცავს II, III და IV დონეებს, ხოლო კისრის ცენტრალური ნაწილის რევიზიული დისექცია, სულ მცირე, ერთ პარატრაქეულ რეგიონს, პრელარინგეული და პრეტრაქეული ქვემიდამოებით. ნერვის ბილატერალური დაზიანებისა და პერმანენტული ჰიპოპარათირეოზის მაღალი რისკიდან გამომდინარე, ცენტრალური, ბილატერალური დისექცია ნაჩვენებია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ამას დაავადების გავრცელება მოითხოვს.

კვანძოვანი დაავადების გამო ჩატარებული კომპარტმენტული დისექციის შედეგად, ბაზალური Tg-ის დონე იკლებს 60-90%-ით, თუმცა, ასეთი ოპერაციის შემდგომ, პაციენტთა მხოლოდ 30-50%-ში აღინიშნება Tg-ის არაგანსაზღვრად დონემდე დაქვეითება და წინასწარ ძნელად გამოსაცნობია, ვისთან მოხდება Tg-ის დონის დაქვეითება პოსტოპერაციულად (627,628,634,858,862-876). თუმცა, უმეტეს შემთხვევაში (პაციენტების >80%), ოპერაციები სრულდება სტრუქტურული დაავადებისგან გათავისუფლების მაღალი სიხშირით (859,875).

[C20] ეთანოლის ინექცია

განსაკუთრებულ ინტერესს იძენს ეთანოლის კანქვეშა ინექცია (PEI), როგორც დამიზნებითი მკურნალობის არაქირურგიული მეთოდი, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზური დაზიანების მქონე DTC-ით დაავადებულ პაციენტებში. კვლევების უმეტესი ნაწილის მიხედვით, PEI-ის გამოყენება დაიშვება მხოლოდ ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც მანამდე ჩატარებული აქვთ კისრის დისექცია და RAI-ით თერაპია და აღენიშნებათ FNA-ით დადასტურებული მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში და მათთან, ვისთანაც არაა დადასტურებული შორეული მეტასტაზების არსებობა.

ერთ-ერთ პირველ კვლევაში, რომელიც შეისწავლიდა PEI-ის მეშვეობით ლოკალური მეტასტაზური ლიმფური კვანძების მკურნალობას, ჩართული იყო 14 პაციენტი 29 ლიმფური კვანძით (846). ამ 14 პაციენტიდან 12 მათგანთან დაფიქსირდა ეფექტიანი ლოკო-რეგიონული კონტროლი, დინამიკაში დაკვირვების ხანმოკლე პერიოდის განმავლობაში (საშუალოდ, 18 თვე). დღემდე ჩატარებულ კვლევებს შორის ყველაზე ფართომასშტაბიან კვლევაში, მკურნალობდნენ 63 პაციენტს, 109 მეტასტაზური ლიმფური კვანძით, 2004 და 2009 წლებს შორის (878). ამ რეტროსპექტული კვლევის ფარგლებში მოხერხდა 92 ლიმფური კვანძის (84%) წარმატებით აბლაცია, დინამიკაში დაკვირვების საშუალო ხანგრძლივობა იყო 38 თვე და, უმეტეს შემთხვევაში, საჭირო იყო თერაპიის მხოლოდ ერთი ან ორი სესია. მცირე გართულებებიდან აღსანიშნავი იყო PEI-ის არეში ხანმოკლე დისკომფორტი, ხოლო მძიმე გართულებები არ დაფიქსირებულა.

უკანასკნელი კვლევის დროს რეტროსპექტულად დააკვირდნენ 25 პაციენტს, რომლებსაც ჩატარებული ჰქონდათ 37 ლიმფური კვანძის აბლაცია 1994 და 2012 წლებს შორის, დინამიკაში დაკვირვების ხანგრძლივობა შეადგენდა 65 თვეს (879). ყველა ლიმფური კვანძის წარმატებით აბლაცია მოხერხდა 1-5 სამკურნალო სეანსის განმავლობაში, რაც გამოიხატა ულტრაბგერით ლიმფურ კვანძებში სისხლის მიმოქცევის არარსებობით. ლიმფური კვანძების უმრავლესობა შემცირდა ზომაში, ხოლო მათი 46% სრულიად გაქრა. შრატის Tg-ის დონე დაქვეითდა პაციენტების უმრავლესობაში, და პაციენტების 82%-ში მოექცა მისაღებ ფარგლებში (<2.4 ნგ/მლ), ანტი-Tg ანტისხეულების უარყოფით მაჩვენებელთან ერთად. სერიოზულ ან მოგვიანებით გართულებებს ადგილი არ ჰქონია. PEI-ის უსაფრთხოება და ეფექტიანობა დემონსტრირდა კიდევ ერთ უახლეს კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდა 21 პაციენტი, 41 მეტასტაზური ლიმფური კვანძით (880). ამ კვლევის ფარგლებში, პაციენტებს ჩაუტარეს მხოლოდ ერთი სამკურნალო პროცედურა და მათ 24%-ში დაფიქსირდა რეციდივი, ინექციის არეში.

ამ კვლევების დიდი ნაწილის შეზღუდვას პაციენტების მცირე რიცხვი, დინამიკაში დაკვირვების შედარებით ხანმოკლე პერიოდი და პაციენტების უმეტესობასთან მცირე ზომის ლიმფური კვანძების არსებობა (<5-8 მმ) წარმოადგენს.

კვლევებიდან და მიმოხილვებიდან გამომდინარე, არსებობს ზოგადი შეთანხმება, რომლის მიხედვითაც PEI უნდა განიხილებოდეს ისეთ პაციენტებში, რომლებიც ოპერაციისთვის არახელსაყრელ კანდიდატებს წარმოადგენენ. პაციენტების დიდ ნაწილს, სავარაუდოდ, დასჭირდება ერთზე მეტი სამკურნალო პროცედურა, ხოლო >2 სმ ზომის ლიმფური კვანძების PEI-ის მეშვეობით მკურნალობა შეიძლება, რთული აღმოჩნდეს. ფოკალური PEI-ით თერაპია ნამდვილად წარმოადგენს თითოეული ლიმფური კვანძის ინდივიდუალური მკურნალობის არაქირურგიულ ვერსიას. ოფიციალურად, კისრის რეგიონული დისექცია, ჯერ კიდევ, პირველი რიგის თერაპიას წარმოადგენს DTC-ის მქონე პაციენტებში, ლიმფური კვანძების კლინიკურად აშკარა ან პროგრესირებადი მეტასტაზებით. ლიმფურ კვანძებში გავრცელებული მეტასტაზების ოპტიმალური მკურნალობის მეთოდის შესახებ გადაწყვეტილების მიღებისას, გათვალისწინებული უნდა იყოს მანამდე გამოყენებული მკურნალობის მეთოდები.

[C21] რადიოსიხშირული ან ლაზერული აბლაცია

რადიოსიხშირული აბლაციის (RFA) გამოყენება, ლოკალურ ანესთეზიასთან ერთად, ფარისებრი ჯირკვლის რეციდიული კიბოს სამკურნალოდ, ასოცირებულია მეტასტაზური კერების საერთო მოცულობის შემცირებასთან 55%-დან 95%-მდე შემთხვევაში (881,882) და სრულ გაქრობასთან პაციენტების 40-60%-ში (845,882,883). ისევე, როგორც ალკოჰოლით აბლაციის შემთხვევაში, ამ მეთოდის გამოყენების დროსაც რამდენიმე სამკურნალო პროცედურის ჩატარებაა საჭირო. პროცედურის მოსალოდნელი გართულებებია დისკომფორტი, ტკივილი, კანის წვა და ხმის შეცვლა (884). როგორც ჩანს, ალკოჰოლით აბლაციის მსგავსად, RFA-ის შემთხვევაშიც, უმჯობესია, ის გამოიყენებოდეს, როგორც ალტერნატიული თერაპია მაღალი ქირურგიული რისკის პაციენტებში და მათთან, ვინც უარს აცხადებს დამატებითი ოპერაციის ჩატარებაზე, ვიდრე როგორც მეტასტაზური დაავადების ქირურგიული რეზექციის სტანდარტული ალტერნატივა (883-885). უკანასკნელ პერიოდში გამოქვეყნდა კისრის ლიმფური კვანძების მეტასტაზების ულტრაბგერითი კონტროლით ჩატარებული ლაზერული აბლაციის წინასწარი შედეგები (886).

[C22] სხვა თერაპიული საშუალებები

ნაკლებად სავარაუდოა, რომ სტრუქტურულად იდენტიფიცირებული დაავადებისთვის, რომელიც დიაგნოსტიკური სკანირებისას არ ჩაირთავს RAI-ს, RAI-ით ემპირიული თერაპიის გამოყენებას გააჩნდეს ტუმოროციდული ეფექტი. შესაბამისად, ეს მეთოდი არ არის ზოგადად რეკომენდებული (887). სტერეოტაქსიული რადიოთერაპიის (SBRT) გამოყენება წარმატებითაა შესაძლებელი იზოლირებული მეტასტაზური კერების სამკურნალოდ, თუმცა, მას არ გააჩნია დიდი სარგებელი ლიმფური კვანძების ისეთი მეტასტაზების მქონე პაციენტებში, რომელთა რეზექციაც შესაძლებელია. EBRT, თანამედროვე ტექნიკების გამოყენებით, როგორიცაა ინტენსივობა მოდულირებული რადიოთერაპია და სტერეოტაქსიული გამოსხივება, განიხილება, როგორც მკურნალობის საშუალება ლოკო-რეგიონული რეციდიული სიმსივნისთვის, რომლის ქირურგიული რეზექციაც შეუძლებელია, ან ახასიათებს ლიმფური კვანძის გარეთ გავრცელება, ან პროცესში რბილი ქსოვილების ჩართვა, განსაკუთრებით, პაციენტებში, რომლებთანაც არ არსებობს შორეული მეტასტაზების არსებობის მტკიცებულება. მისი ეფექტიანობა განხილულია მხოლოდ რეტროსპექტულ კვლევებში, რომლებშიც ჩართული იყო პაციენტების მცირე რაოდენობა (888,889). ასევე, მკურნალობის სისტემური მეთოდების (როგორიცაა ციტოტოქსიკური ქიმიოთერაპია ან კინაზას ინჰიბიტორები) გამოყენება ლოკო-რეგიონული დაავადებისთვის, განიხილება მხოლოდ ქირურგიული და რადიაციული თერაპიების წარუმატებლობის შემთხვევაში.

[C23] როგორია ქირურგიული მართვის სტრატეგია, სიმსივნის ჰაერგამტარ და საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში ინვაზიის შემთხვევაში?

■ რეკომენდაცია 72

ჰაერგამტარ და საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში ინვაზიის დროს, რეკომენდებულია ქირურგიული ჩარევა RAI-ისთან და/ან EBRT-თან კომბინაციაში, თუ ეს ტექნიკურად შესაძლებელია.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ისეთი სიმსივნეებისთვის, რომლებიც იჭრება ჰაერგამტარი და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტების ზედა ნაწილში, ზოგადად, მოწოდებულია ქირურგიული და ^{131}I-ით და/ან გარეგანი სხივური თერაპიების კომბინაციის გამოყენება (890,891). პაციენტის გამოსავალი დაკავშირებულია სიმსივნის სრულად ამოკვეთასთან ფუნქციის შენარჩუნებით, ეს შეიძლება, მოიცავდეს სიმსივნის ათლას ტრაქეიდან ან საყლაპავი მილიდან ზედაპირული ინვაზიის დროს, ხოლო ყველაზე მძიმე შემთხვევებში, როდესაც ადგილი აქვს სიმსივნის ღრმა ინვაზიას (მაგ. პირდაპირი, სანათურშიდა ინვაზია), უფრო აგრესიული ტექნიკების გამოყენებას, როგორიცაა ტრაქეის რეზექცია და ანასტომოზი ან ლარინგოფარინგოეზოფაგექტომია (892-894). ქირურგიული გადაწყვეტილების მიღება შეიძლება, იყოს კომპლექსური პროცესი და ის უნდა ითვალისწინებდეს, როგორც ონკოლოგიურ ქირურგიულ სისრულეს, ისე ზედა ჰაერგამტარი და საჭმლის მომნელებელი გზების ფუნქციის შენარჩუნებას. შემთხვევათა გარკვეულ ნაწილში, ასეთი ოპერაცია შეიძლება, ჩაითვალოს განკურნების სავარაუდო მცდელობად, ხოლო სხვა შემთხვევებში ის წარმოადგენს პალიატიურ საშუალებას შორეული მეტასტაზების მქონე პაციენტებში, გარდაუვალი ასფიქსიასა ან მნიშვნელოვანი ჰემოპტოზის რისკით (414,891).

[C24] რა კონტექსტში უნდა განიხილებოდეს RAI-ით თერაპია ლოკო-რეგიონული ან შორეული მეტასტაზების დროს?

მცირე მოცულობის დაავადების მქონე პაციენტებში, დიაგნოსტიკურ WBS-ზე რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში აღმოჩენილი მეტასტაზებისთვის შესაძლებელია RAI-ის გამოყენება, ასევე, შესაძლებელია მისი გამოყენება ოპერაციასთან კომბინაციაში, თუმცა, ამ უკანასკნელს, როგორც წესი, მიმართავენ დიდი ზომის, ოპერირებადი დაავადების დროს. რადიოაქტიური იოდი, ასევე, გამოი-

ყენება ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზური დაავადების დროს ან ჰაერგამტარი და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტების ინვაზიისას, თუ რეზიდუალურ დაავადებას აქვს (ან არის ალბათობა, რომ აქვს) RAI-ის ჩართვის უნარი. შეერთებულ შტატებში RAI-ის გამოიყენება მრავალ, სხვადასხვა სიტუაციაში, დაავადების ზომის ან რეციდივის რისკისგან დამოუკიდებლად (895,896). თუმცა, არ არსებობს რანდომიზებული კონტროლირებული კლინიკური კვლევები, რომელიც დაამტკიცებს პაციენტების უკეთეს გამოსავალს RAI-ის გამოყენების შემთხვევაში. ერთ-ერთმა რეტროსპექტულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ RAI-ით თერაპიის ექვსი თვით ან მეტით დაგვიანება ასოცირებული იყო დაავადების პროგრესირებასთან და გადარჩენის დაქვეითებულ მაჩვენებელთან (897). ერთ-ერთ კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდა 45 პაციენტი პერსისტენტულად მაღალი Tg-ის დონით ლოკო-რეგიონული რეციდივის გამო ჩატარებული რეოპერაციის შემდეგ, RAI-ით ადიუვანტურმა თერაპიამ არ აჩვენა რამე სარგებელი (898).

[C25] ლოკორეგიონული ან მეტასტაზური დაავადების დროს გამოყენებული ^{131}I-ის დოზა

■ რეკომენდაცია 73

(A) მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს RAI-ით თერაპიის დოზიმეტრული მიდგომების თეორიული უპირატესობები, ლოკო-რეგიონული ან მეტასტაზური დაავადების სამკურნალოდ მაინც შეუძლებელია რეკომენდაციის გაცემა რომელიმე ერთი მეთოდის სასარგებლოდ (ემპირიული მაღალი დოზა vs სისხლის და/ან სხეულის მიხედვით დოზიმეტრია vs დაზიანებული არის მიხედვით დოზიმეტრია).

(არ არსებობს რეკომენდაცია, არასაკმარისი მტკიცებულება)

(B) ^{131}I-ის ემპირიულად გამოყენებული დოზა, რომელიც არის >150 mCi და ხშირად აჭარბებს ქსოვილისთვის დასაშვებ მაქსიმალურ დოზას, არ უნდა გამოიყენებოდეს 70 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

მიუხედავად პაციენტების დიდ ნაწილში ^{131}I-ით თერაპიის აშკარა ეფექტიანობისა, საშუალო თერაპიული დოზა მაინც გაურკვეველია და იწვევს აზრთა სხვადასხვაობას (895,899). არსებობს ^{131}I-ით თერაპიისადმი სამი მიდგომა: ემპირიული ფიქსირებული დოზა, თერაპიული დოზა განსაზღვრული სისხლისა და სხეულის დოზიმეტრიის ზედა ზღვრით (900-907) და რაოდენობრივი დოზიმეტრია სიმსივნის ან დაზიანების კერის მიხედვით (908,909). დოზიმეტრული მეთოდები ძირითადად გამოიყენება პაციენტებში შორეული მეტასტაზებით ან ისეთ უჩვეულო შემთხვევებში, როგორიცაა თირკმლის უკმარისობა, (910,911) ბავშვები, (912,913) ხანდაზმულები და პაციენტები, ფილტვში გავრცელებული მეტასტაზებით (914). ამ მეთოდების გამოყენების შედეგად მიღებული სხვადასხვა გამოსავლის ერთმანეთთან შედარება, გამოქვეყნებულ შედეგებზე დაყრდნობით, საკმაოდ რთულია (895,897,900). არ არსებობს პროსპექტული რანდომიზებული კვლევების შედეგები, რომლებიც განიხილავს ოპტიმალურ თერაპიულ მიდგომას. ერთ-ერთი რეტროსპექტული კვლევით, ლოკო-რეგიონული დაავადების მქონე პაციენტები უკეთ პასუხობდნენ დოზიმეტრულ თერაპიას, ვიდრე ემპირიულ მკურნალობას (915). სხვა კვლევამ აჩვენა დოზიმეტრული მაქსიმალური დოზის მაღალი ეფექტიანობა, ემპირიული დოზირების წარუმატებლობის შემდეგ (916). მკვლევარები, რომლებიც უპირატესობას ანიჭებენ უფრო მაღალი დოზის გამოყენებას, აღნიშნავენ სიმსივნური მასის მიერ ^{131}I-ის საერთო ჩართვასა და გამოსავალს შორის დადებითი კავშირის არსებობას (908), მაშინ, როცა სხვები ამ ურთიერთობის არსებობას არ ადასტურებენ (917). მომავალში ^{123}I-ისა და ^{131}I-ის გამოყენებამ, SPECT/CT ან ^{124}I PET-ზე დამყარებულ დოზიმეტრიასთან ერთად შეიძლება, გაამარტივოს მთელი სხეულისა და დაზიანების არის მიხედვით დოზიმეტრიის პროცესი (918-920). გარკვეულ სიტუაციებში (მაგ.: რადიაციით გამოწვეული ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებში, როგორიც იყო ჩერნობილის აფეთქების დროს), RAI-ით თერაპია შეიძლება, ასოცირებული იყოს კარგ გამოსავალთან, მაღალი რისკის, მეტასტაზური დაავადების მქონე პაციენტებშიც კი (921). RAI-ით თერაპიის ეფექტიანობა დამოკიდებულია ნეოპლაზიურ კერებში შეყვანილი რადიაციის საშუალო დოზაზე და, ასევე, სიმსივნური ქსოვილის რადიოსენსიტიურობაზე (922). რადიოსენსიტიურობა უფრო მაღალია უფრო ახალგაზრდა პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ მცირე ზომის მეტასტაზები მაღალდიფერენცირებული პაპილარული ან ფოლიკულური კარცინომის გამო და აქვთ RAI-ის ჩართვის, მაგრამ არა ^{18}FDG-ის ჩართვის უნარი.

პაციენტების მნიშვნელოვან ნაწილში, რომლებსაც უტარდებათ ემპირიული მკურნალობა ^{131}I-ის სხვადასხვა დოზებით, დიდი ალბათობით, ადგილი აქვს გამოსხივების დოზის გადაჭარბებას რადიაციის მაქსიმალურად ატანად შთანთქმული დოზაზე (MTRD) მეტად, რომელიც, როგორც წესი, შეადგენს 200 რადიაციის შთანთქმულ დოზას — RAD-ს (cGy — ცენტიგრეი) სისხლში. ერთ-ერთ კვლევაში (923), სადაც პაციენტებს უტარდებოდათ ^{131}I-ით მკურნალობა დოზიმეტრული გათვლების მიხედვით, თეორიულად შესაძლებელია, რომ პაციენტების 1-22%-ში, ადგილი ჰქონოდა დოზის გადაჭარბებას MTRD-თან შედარებით, თუ ამ პაციენტებს ჩაუტარდებოდათ ემპირიული მკურნალობა ^{131}I-ის 100-300 mCi დოზით. სხვა კვლევაში (924) აღმოჩნდა, რომ ^{131}I-ის ემპირიულად შეყვანილი დოზა 200 mCi-ის ოდენობით, გადააჭარბებდა MTRD-ს <70 წლის ასაკის პაციენტების 8-15%-ში და ≥70 წლის ასაკის პაციენტების 22-38%-ში. 250 mCi ემპირიული დოზა კი გადააჭარბებდა MTRD-ს <70 წლის ასაკის პაციენტების 22%-ში და ≥70 წლის ასაკის პაციენტების 50%-ში. ეს მაჩვენებლები მიუთითებს სიფრთხილის აუცილებლობაზე, >100-150 mCi ემპირიული დოზების გამოყენების დროს, ისეთ პოპულაციებში, როგორიცაა ხანდაზმულები და პაციენტები, თირკმლის უკმარისობით.

[C26] rhTSH-ის (თიროგენი) გამოყენება პაციენტების მოსამზადებლად ^{131}I-ით თერაპიისთვის, ლოკორეგიონული ან მეტასტაზური დაავადების დროს

■ რეკომენდაცია 74

ამჟამად არ არსებობს საკმარისი მონაცემები rhTSH-ის გავლენის შესახებ პაციენტის გამოსავალზე იმისთვის,

რომ რეკომენდაცია გაეწიოს მის გამოყენებას შორეული მეტასტაზების მქონე ყველა პაციენტში, ვისაც უტარდება ^{131}I-ით მკურნალობა.

(არ არსებობს რეკომენდაცია, არასაკმარისი მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 75

ადამიანის რეკომბინანტული TSH-ით გაშუალებული მომზადება შეიძლება, ნაჩვენები იყოს თანმხლები დაავადებების მქონე კონკრეტულ პაციენტებში, ვისთანაც იატროგენული ჰიპოთირეოზი პოტენციურად სარისკოა, რომლებთანაც ჰიპოფიზის დაავადების გამო შრატის TSH-ის დონის გაზრდა ვერ ხერხდება, ან პაციენტებთან, რომლებთანაც თერაპიის დაგვიანება შეიძლება, დამღუპველი იყოს. ასეთ პაციენტებს უნდა მიეცეთ RAI-ის ისეთივე ან უფრო მაღალი დოზა, როგორიც გამოიყენებოდა იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტის მომზადება მოხდებოდა ლევოთიროქსინის შეწყვეტით და ჰიპოთირეოზში გადაყვანით ან თუ დოზა განისაზღვრებოდა დოზიმეტრიის მიხედვით.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

არ არსებობს რანდომიზებული კვლევა, რომელიც შეადარებდა თირეოიდული ჰორმონების შეწყვეტისა და rhTSH-ით თერაპიის ეფექტიანობას შორეული მეტასტაზების არსებობის შემთხვევაში, თუმცა, არსებობს არარანდომიზებული კვლევები, რომლებიც იკვლევს rhTSH-ის გამოყენებას მეტასტაზური დაავადების მქონე პაციენტების თერაპიისთვის მომზადების პროცესში (713,925-934). ერთი მცირერიცხოვანი შედარებითი კვლევის მიერ ნანახი იყო, რომ რადიაციის დოზა მეტასტაზური კერებისთვის უფრო დაბალია rhTSH-ის დროს, ვიდრე ჰორმონჩანაცვლებითი თერაპიის შეწყვეტის ფონზე (935). ეს შემთხვევები და ჩატარებული კვლევების უმეტესობა ხაზს უსვამს დაავადების სტაბილიზაციას ან გაუმჯობესებას ზოგიერთ პაციენტში, rhTSH-ით გაშუალებული ^{131}I-ით თერაპიის შემდეგ, მაგრამ მომზადების ამ მეთოდის ეფექტიანობა შეედრება თუ არა ჰორმონჩანაცვლებითი თერაპიის შეწყვეტის იმავე მაჩვენებელს, უცნობია. TSH-ის დონის უკიდურესად ან გახანგრძლივებულად მომატებამ, ჰორმონების შეწყვეტის ან rhTSH-ის გამო, შეიძლება, გამოიწვიოს სიმსივნის ზრდისა და მეტასტაზების გავრცელების მწვავე სტიმულაცია (930,936-938). მეტასტაზური დეპოზიტების ტვინში ან ზურგის ტვინთან ან ზემო ღრუ ვენასთან ახლოს მდებარეობამ შეიძლება, გამოიწვიოს ნევროლოგიური ფუნქციის მძიმე დარღვევა, ან ზემო ღრუ ვენის სინდრომის ჩამოყალიბება. როდესაც არსებობს შორეული მეტასტაზების არსებობის მტკიცებულება, რეკომენდებულია RAI-ით მკურნალობის დაწყებამდე ტვინისა და ხერხემლის MRI-ის ჩატარება, კრიტიკული მნიშვნელობის მეტასტაზების არსებობის დასადგენად (იხ. სექციები [C28] და [C39]). მეტასტაზების აღმოჩენის შემთხვევაში, რეკომენდებულია დროებით მაღალი დოზით კორტიკოსტეროიდებით თერაპია, რათა მოხდეს სიმსივნის მწვავე შეშუპების და პოტენციური ფუნქციური დარღვევების შეჩერება. ამ მიზნით გამოიყენება დექსამეტაზონი, 2-4 მგ ყოველ რვა საათში, rhTSH და RAI-ით თერაპიის დაწყებამდე 6-12 საათით ადრე ან ჰორმონჩანაცვლებითი თერაპიის შეწყვეტიდან 10-12 დღის შემდეგ, რომლის დროსაც სტეროიდების მიწოდება გრძელდება ერთი კვირის განმავლობაში კლებადი ტიტრაციით, 48-72 საათის განმავლობაში rhTSH გამოყენების შემდეგ ან 72 საათის განმავლობაში თიროქსინით თერაპიის აღდგენის შემდეგ (927). პაციენტებში, ასეთი კრიტიკული მეტასტაზებით, უნდა განიხილებოდეს rhTSH-ის შემცირებული დოზის გამოყენებით მომზადება ან ენდოგენური TSH-ის მატების ხარისხის და ხანგრძლივობის კონტროლი ჰორმონების მოხსნის შემდეგ, შრატის TSH-ის მონიტორინგის გზით. ამის მიღწევა შესაძლებელია LT3-ის დროებით დამატებით. RAI-ით თერაპიის დამაკმაყოფილებელი შედეგების მიღება ემპირიული ან გამოთვლილი დოზების გამოყენებით, შესაძლებელი უნდა იყოს TSH-ის დონის 30-50 მსე/ლ დონეზე მიღწევისას. თირეოიდული ჰორმონების მოხსნის შემდეგ, LT4-ით თერაპია უნდა განახლდეს, როგორც კი მოხდება RAI-ის დოზის გამოყენება, რათა შემცირდეს TSH-ის მატების ხანგრძლივობა.

[C27] ^{131}I-ით თერაპიისას ლითიუმის გამოყენება

■ რეკომენდაცია 76

ვინაიდან არ არსებობს მონაცემები, რომელიც დაადასტურებდა, რომ ^{131}I-ით თერაპიაზე ლითიუმის დამატების შემთხვევაში პაციენტებს აქვთ უკეთესი გამოსავალი, ლითიუმით თერაპიაზე რეკომენდაციის გაცემა ვერ ხერხდება არასაკმარისი მტკიცებულების გამო)

(არ არსებობს რეკომენდაცია, არასაკმარისი მტკიცებულება)

ლითიუმი აინჰიბირებს იოდის გამოთავისუფლებას ფარისებრი ჯირკვლიდან, იოდის ჩართვის უნარზე გავლენის გარეშე, შესაბამისად, ზრდის ^{131}I-ის რეტენციის ხარისხს ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალურ ქსოვილსა და სიმსივნურ უჯრედებში (939). ერთ-ერთ კვლევაში (940) აღმოაჩინეს, რომ ლითიუმი ზრდიდა ^{131}I-ის რადიაციულ დოზას მეტასტაზურ სიმსივნურ ქსოვილში საშუალოდ ორჯერ, განსაკუთრებით კი იმ სიმსივნეებში, რომლებიდანაც ხდებოდა იოდის მაღალი სიჩქარით გამოთავისუფლება. მეორე მხრივ, სხვა კვლევაში არ დადასტურდა ლითიუმით თერაპიის რამე კლინიკური უპირატესობის არსებობა მეტასტაზური დაავადების მქონე პაციენტების გამოსავლის მხრივ, მიუხედავად ლითიუმის მოქმედების შედეგად სიმსივნური კერების მიერ RAI-ის ჩართვის გაძლიერებისა (941). ლითიუმის გამოყენება შეიძლება, დაკავშირებული იყოს გვერდით ეფექტებთან და საჭიროა მისი ყურადღებით მართვა.

[C28] როგორ ხდება სხვადასხვა ორგანოებში გავრცელებული შორეული მეტასტაზების მკურნალობა?

ფარისებრი ჯირკვლის შორეული მეტასტაზების მქონე კიბოს მკურნალობისადმი ზოგადი მიდგომა ემყარება ქვემოთ ჩამოთვლილ დაკვირვებებსა და ონკოლოგიურ პრინციპებს:

1. შორეული მეტასტაზების მქონე პაციენტებში გაზრდილია ავადობა და სიკვდილობა, თუმცა, ინდივიდუალური პროგნოზი დამოკიდებულია ისეთ ფაქტორებზე, როგორიცაა: პირველადი სიმსივნის ჰისტოლოგია, გავრცელება და მეტასტაზების მდებარეობა (მაგ.: თავის

ტვინი, ძვალი, ფილტვი), სიმსივნის ზომა, პაციენტის ასაკი მეტასტაზების დიაგნოსტირებისას და ^{18}FDG-ისა და RAI-ის ჩართვის უნარი (842,933,942-948).

2. გადარჩენადობის მაჩვენებლის გაუმჯობესება დაკავშირებულია მიზანმიმართულ თერაპიასა (ქირურგიული ჩარევა, გარეგანი სხივური თერაპია, თერმული აბლაცია და ა.შ.) და/ან RAI-ით თერაპიაზე განვითარებულ შედეგთან (842,933,942-948).
3. აღნიშნული გადარჩენადობის მაჩვენებლის არ გაუმჯობესების შემთხვევაში, გარკვეული პროცედურები უზრუნველყოფს მნიშვნელოვან პალიატიურ მკურნალობასა და ავადობის შემცირებას (847,949-951).
4. სპეციფიკური მეტასტაზური კერის მკურნალობის შესახებ გადაწყვეტილების მიღება საჭიროა პაციენტის მდგომარეობის სტატუსისა და დაავადების სხვა კერების გათვალისწინებით; მაგ., შორეული მეტასტაზების მქონე პაციენტების 5-20% იღუპება კისრის პროგრესირებადი დაავადების გამო (948,952).
5. აუცილებელია პაციენტის სტატუსის და სამკურნალო ჩარევების პოტენციური სარგებლისა და რისკის ყოველ ჯერზე თავიდან შეფასება.
6. პაციენტის მოსალოდნელი ცუდი გამოსავლის დროს, როცა სახეზეა რადიოგრაფიულად დადასტურებული ან სიმპტომური მეტასტაზები, რომლებიც არ პასუხობს RAI-ით თერაპიას, მულტიდისციპლინური მკურნალობის კომპლექსურობამ და პროსპექტული კლინიკური კვლევების ხელმისაწვდომობამ უნდა წაახალისოს კლინიცისტები, გადაამისამართონ პაციენტები მესამეულ ცენტრებში, რომლებსაც გააჩნიათ შექმნილი მდგომარეობის მკურნალობის შესაბამისი გამოცდილება.
7. ჯერჯერობით, არ არის საბოლოოდ დამტკიცებული მეტასტაზური სიმსივნის მუტაციური პროფილის (BRAF, TERT, RAS, ან PAX8/ PPARc გენებში დარღვევების აღმოჩენა) მნიშვნელობა, პაციენტის პროგნოზის განსაზღვრისთვის ან ისეთ მკურნალობაზე პასუხის წინასწარ განჭვრეტისთვის, როგორიცაა, მაგალითად, ანტი-ანგიოგენეზური კინაზას ინჰიბიტორები, თუმცა, ზოგიერთი კლინიკური კვლევის ჩასატარებლად აუცილებელია გარკვეული მუტაციების არსებობა, როგორიცაა BRAF^{V600E} ან PAX8/PPARɣ. შესაბამისად, რუტინული მუტაციური პროფილის განსაზღვრისთვის რეკომენდაციის გაწევა არაა მიზანშეწონილი, კლინიკური კვლევების ფარგლებს გარეთ.

RAI-ის მიმართ რეფრაქტერული DTC-ის მკურნალობას RAI-ის გამოყენებით არ გააჩნია თითქმის არანაირი სარგებელი (953). მიუხედავად იმისა, რომ RAI-რეფრაქტერული სიმსივნეები ხშირად მოიცავენ BRAF^{V600E} მუტაციას და RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე სიმსივნეები — RAS მუტაციას, არ არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ RAI-ით თერაპია უფრო ეფექტიანია RAS მუტაციის მქონე პაციენტებში (954).

[C29] ფილტვის მეტასტაზების მკურნალობა

■ რეკომენდაცია 77

(A) ფილტვში მიკრომეტასტაზების მკურნალობა უნდა ჩატარდეს RAI-ით თერაპიის გამოყენებით და ეს უკანასკნელი უნდა განმეორდეს ყოველ 6-12 თვეში ერთხელ, მანამ, სანამ დაავადებას გააჩნია RAI-ის კონცენტრირების და მკურნალობაზე კლინიკური პასუხის უნარი, რადგან სრული რემისიის ყველაზე მაღალი მაჩვენებლები სწორედ ამ ქვეჯგუფის წარმომადგენლებს აქვთ.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) RAI-ით თერაპიის დროს გამოყენებული დოზის შერჩევა ფილტვში მიკრომეტასტაზებისთვის შესაძლებელია ემპირიულად (100-200 mCi, ან 100-150 mCi ≥70 წლის ასაკის პაციენტებისთვის) ან დოზიმეტრიის მეშვეობით, რათა მოხდეს მთელი სხეულის მიერ, 48 საათის განმავლობაში, იოდის რეტენცია 80 mCi-ის ფარგლებში და ძვლის ტვინის მიერ — 200 cGy (ცენტიგრეი) ფარგლებში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 78

რადიოიოდის ჩართვის უნარის მქონე მაკრონოდულური მეტასტაზების მკურნალობა შესაძლებელია RAI-ის მეშვეობით და მკურნალობის კურსის განმეორებით ჩატარება დასაშვებია ობიექტური სარგებლის არსებობის შემთხვევაში (დაზიანების კერების ზომის შემცირება, Tg-ის დონის დაქვეითება). ასეთ პაციენტებში სრული რემისია იშვიათია და გადარჩენის მაჩვენებელი საკმაოდ დაბალი. RAI-ით თერაპიისას გამოყენებული დოზის შერჩევა შესაძლებელია ემპირიულად (100-200 mCi), ან მეტასტაზური კერის მიხედვით, ან მთელი სხეულის მიხედვით დოზიმეტრიის მეშვეობით, რათა მოხდეს მთელი სხეულის მიერ, 48 საათის განმავლობაში იოდის რეტენცია 80 mCi-ის ფარგლებში და ძვლის ტვინის მიერ — 200 cGy-ის ფარგლებში.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

ფილტვის მეტასტაზების მქონე პაციენტის მართვისას, თერაპიული გადაწყვეტილებების მიღების დროს გასათვალისწინებელი მთავარი კრიტერიუმებია: (i) მეტასტაზური კერების ზომა (მაკრონოდულური, რომელიც, როგორც წესი, ფიქსირდება გულმკერდის რენტგენით; მიკრონოდულური, რომელიც, როგორც წესი, ფიქსირდება CT-ზე; კერები, რომლებიც სცდება CT-ის რეზოლუციას და საერთოდ არ ფიქსირდება); (ii) RAI-ის ჩართვის უნარი და, თუ ხელმისაწვდომია, მანამდე ჩატარებული RAI-ით თერაპიაზე პასუხი; და (iii) მეტასტაზური დაზიანებების სტაბილურობა. პნევმონიტი და ფილტვის ფიბროზი წარმოადგენს მაღალი დოზით RAI-ით თერაპიის იშვიათ გართულებებს. პაციენტებში, ვისთანაც ფიქსირდება ^{131}I-ის დიფუზური ჩართვა, უნდა განიხილებოდეს დოზიმეტრული მიდგომა იმ პირობით, რომ მოხდეს მთელი სხეულის მიერ, 48 საათის განმავლობაში იოდის რეტენცია მაქსიმუმ 80 mCi-ის ფარგლებში, ხოლო ძვლის ტვინის მიერ — 200 cGy-ის ფარგლებში (955). ფილტვის ფიბროზზე ეჭვის შემთხვევაში, საჭიროა ფილტვის ფუნქციების პერიოდული შემოწმება და შესაბამისი კონსულტაცია. ფილტვის ფიბროზის არსებობამ შეიძლება, მომავალში შეზღუდოს მეტასტაზური დაავადების სამკურნალოდ RAI-ის გამოყენება (956).

RAI-ით თერაპიის შემდეგ, სრული რემისიის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი გვხვდება პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე ფილტვის მიკრომეტასტაზები (<2 მმ, ზოგადად არ ჩანს ანატომიურ გამომსახველობით კვლევებზე) (942,947,957,958). საჭიროა ამ პაციენტების მკურნალობა RAI-ის გამოყენებით განმეორებითად, ყოველ 6-12 თვეში ერთხელ, მანამ, სანამ დაავადებას აქვს RAI-ის კონცენტრირებისა და კლინიკური პასუხის უნარი.

არ არსებობს „კლინიკური პასუხის" ზუსტი განმარტება დაავადების გამოვლინებისა და თერაპიაზე პასუხის მრავალფეროვნებიდან გამომდინარე. RAI-ით მკურნალობაზე არსებითი პასუხი, ზოგადად, ასოცირებულია შრატის Tg-ის დონის მნიშვნელოვან შემცირებასთან და/ან მეტასტაზების ან სტრუქტურულად თვალსაჩინო დაავადების ზომის, ან ზრდის სიხშირის დაქვეითებასთან. საპირისპიროდ, შრატის Tg-ის დონის მომატება (რედ. შენიშვნა) და RAI-ის ჩართვის შემცირება სიმსივნის ზომის შემცირების გარეშე ან მისი ზრდის შემთხვევაში მიუთითებს RAI-ით თერაპიის მიმართ სიმსივნის რეფრაქტერულობის შესახებ. ფართოდ გავრცელებული მეტასტაზების შემთხვევაში, განსაკუთრებით თუ ისინი გვხვდება ძვალში, RAI-ით დამატებითი თერაპია შეიძლება, სასარგებლო იყოს პროგრესირების დროებითი სტაბილიზაციისთვის, თუმცა, ნაკლები შანსია, რომ იგი განკურნებით დასრულდეს. RAI-ის განმეორებითი დოზების გამოყენების განხილვისას, უნდა იყოს გათვალისწინებული ძვლის ტვინის სუპრესიისა და ფილტვის ფიბროზის საფრთხე. ნეიტროფილების და თრომბოციტების აბსოლუტური რაოდენობა წარმოადგენს ძვლის ტვინის სუპრესიის მარკერებს, ხოლო პულმონური ტოქსიკურობის მარკერები შეიძლება, იყოს ფილტვის ფუნქციური ტესტები, როგორიცაა ფილტვის მიერ ნახშირბადის მონოქსიდის დიფუზიის ტევადობა. რადიაციის მაქსიმალურად ატანადი ჯამური დოზებით გამოყენების შემდეგ, საჭიროა მკურნალობის სხვა მიდგომების (იხ. სექციები [C36-C41]) განხილვა.

ასევე, შესაძლებელია ფილტვის მაკრონოდულური მეტასტაზების მკურნალობა RAI-ის გამოყენებით, თუ აღნიშნული მეტასტაზები ავლენს იოდის ჩართვის უნარს. რამდენჯერ და რა სიხშირით უნდა მოხდეს RAI-ის გამოყენება, უნდა გადაწყდეს ინდივიდუალურად, მკურნალობაზე დაავადების პასუხის, პაციენტის ასაკისა და სხვა მეტასტაზური კერების არსებობა/არარსებობის საფუძველზე (942,947). საყურადღებო გვერდითი ეფექტების არსებობა, როგორიცაა ძვლის ტვინის სუპრესია და სანერწყვე ჯირკვლების დაზიანება, RAI-ით დამატებითი თერაპიის ჩატარების ენთუზიაზმს აქვეითებს (959), ხოლო სხვა ავთვისებიანი წარმონაქმნების განვითარების რისკი, RAI-ით თერაპიის შემდეგ, ჯერ კიდევ აზრთა სხვადასხვაობას იწვევს (766,960,961). პაციენტებთან, რომლებსაც აღენიშნებათ DTC-ის ერთეული მეტასტაზები, შეიძლება, განიხილებოდეს ქირურგიული მკურნალობა, თუმცა, რისკისა და სარგებელის ფარდობა ამგვარი მიდგომისთვის უცნობია.

პაციენტებში, Tg-ის მომატებული დონითა და დიაგნოსტიკური RAI-ის უარყოფითი პასუხით, ^{131}I-ით თერაპიის გრძელვადიანი სარგებლიანობის ალბათობა ძალიან დაბალია (962,963). მიუხედავად იმისა, რომ ასეთი ემპირიული თერაპიის შემდეგ შესაძლებელია, დაფიქსირდეს შრატის Tg-ის გარკვეულწილად დაქვეითება, ერთ-ერთი ანალიზით დაასკვნეს, რომ მსგავსი მკურნალობის სასარგებლოდ ან საწინააღმდეგოდ არ არსებობს საკმარისი მტკიცებულება (964). ერთ მცირერიცხოვან, რეტროსპექტულ კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდნენ პაციენტები სტრუქტურული დაავადებით, მაგრამ ^{131}I-ით WBS-ზე უარყოფითი შედეგით, RAI-ით დამატებითი თერაპიის ფონზე მოხდა დაავადების სტაბილიზაცია პაციენტების 44%-ში, თუმცა, ამავდროულად, დაფიქსირდა სტრუქტურული დაავადების პროგრესირება 56%-ში (887).

[C30] ძვლის მეტასტაზების RAI-ით მკურნალობა

■ რეკომენდაცია 79

(A) იოდის ჩართვის უნარის მქონე ძვლის მეტასტაზების მკურნალობა RAI-ის გამოყენებით ასოცირებულია გადარჩენადობის გაუმჯობესებულ მაჩვენებელთან და მოწოდებულია მისი გამოყენება, თუმცა, ეს მეთოდი იშვიათად წარმოადგენს დაავადებისაგან განკურნების საშუალებას.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) RAI-ის გამოსაყენებელი დოზა შეიძლება, განისაზღვროს ემპირიულად (100-200 mCi) ან დოზიმეტრიის საშუალებით.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

RAI-ით თერაპია, ძვალში მეტასტაზების მქონე პაციენტებში იშვიათად სრულდება განკურნებით, თუმცა, პაციენტებში, ძვალში არსებული RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე მეტასტაზებით, იგი შეიძლება, წარმოადგენდეს დადებითი ეფექტის მქონე თერაპიულ საშუალებას (842,947). RAI-ის დოზიმეტრიულად განსაზღვრული დოზა შეიძლება, სარგებლის მომტანი იყოს პაციენტებისთვის ძვალში არსებული მეტასტაზებით, თუმცა, ეს ეფექტი არაა დამტკიცებული კონტროლირებული კვლევებით. პაციენტებში, რომლებიც გადიან RAI-ით თერაპიას ძვალში მეტასტაზების გამო, უნდა განიხილებოდეს მიზანმიმართული თერაპიის გამოყენება ისეთი მეტასტაზებისთვის, რომლებიც ხილულია ანატომიურ გამომსახველობით კვლევებზე (სექცია [C38]). ეს მეთოდები შეიძლება, იყოს ქირურგიული ჩარევა, გარეგანი სხივური თერაპია და მკურნალობის სხვა, ფოკალური მეთოდები. ამ პაციენტებში, ასევე, შესაძლებელია სისტემური თერაპიის გამოყენება, ძვალზე დამიზნებით თერაპიასთან ერთად ([C47]).

[C31] RAI-ით დიაგნოსტიკური სკანირებაზე უარყოფითი პასუხის მქონე, Tg დადებით პაციენტებში ხოლის უნდა განიხილებოდეს RAI-ით ემპირიული თერაპია?

■ რეკომენდაცია 80

სტრუქტურულად ხილული დაავადების არარსებობის შემთხვევაში, პაციენტებთან, რომლებთანაც თირეოიდული ჰორმონების შეწყვეტით შრატის სტიმულირებული Tg-ის დონეა <10 ნგ/მლ, ხოლო rhTSH-ით სტიმულირებული Tg <5 ნგ/მლ (განუსაზღვრელი პასუხი), დასაშვებია დინამიკაში დაკვირვება RAI-ით ემპირიუ-

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

ლი თერაპიის ჩატარების გარეშე, მხოლოდ ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებით თერაპიის გამოყენებით, ხოლო პაციენტებში, შრატის Tg-ის მზარდი დონით ან დაავადების სტრუქტურული პროგრესირების სხვა მტკიცებულებით, რეკომენდებულია დამატებითი თერაპიების გამოყენება.

(სუსტი რეკომენაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 81

ემპირიული (100-200 mCi) ან დოზიმეტრულად განსაზღვრული RAI-ით თერაპიის გამოყენება შეიძლება, განიხილებოდეს ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ შრატის Tg-ის უფრო მნიშვნელოვნად მომატებული დონე (იხ. რეკომენდაცია 80), შრატის Tg-ის სწრაფად მზარდი დონე, ან ანტი-Tg ანტისხეულების ზრდადი მაჩვენებელი, და რომლებშიც გამომსახველობითი კვლევების (კისრის/გულმკერდის ანატომიური ვიზუალიზაცია და/ან [18]FDG-PET/CT) გამოყენებით ვერ მოხერხდა სიმსივნის წყაროს დადგენა, რომლის შემთხვევაშიც შესაძლებელი იქნებოდა მიზანმიმართული თერაპიის გამოყენება. საჭიროა, RAI-ის მაღალი სუმარული დოზით გამოწვეული რისკისა და გრძელვადიანი განუსაზღვრელი სარგებელის აწონ-დაწონვა. თუ RAI-ით ემპირიული თერაპიის შემდგომი სკანირების პასუხი უარყოფითია, პაციენტი შეიძლება, ჩაითვალოს RAI-ის მიმართ რეფრაქტერული დაავადების მქონედ და შემდგომი RAI-ით თერაპია უნდა შეწყდეს.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 82

თუ RAI-ით ემპირიული თერაპიის შემდეგ, შესაძლებელია ინოპერაბელური, პერსისტენტული დაავადების ლოკალიზება, და არსებობს ობიექტური მტკიცებულება სიმსივნის ზომის მკვეთრად შემცირების შესახებ, საჭიროა RAI-ით თერაპიის განმეორებითად გამოყენების განხილვა, მანამ, სანამ არ მოხდება სიმსივნის ერადიკაცია, ან სანამ სიმსივნე არ შეწყვეტს მკურნალობაზე პასუხს. საჭიროა RAI-ის განმეორებითი თერაპიული დოზებით გამოწვეული რისკებისა და განუსაზღვრელი გრძელვადიანი სარგებელის კარგად შეფასება და აწონ-დაწონვა.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

RAI-ით ემპირიული თერაპიისთვის პაციენტების შერჩევისას გასათვალისწინებელ ფაქტორებს შორისაა, შრატის Tg-ის დონე და [18]FDG-PET სკანირების შედეგები (ამ უკანასკნელის ჩატარების შემთხვევაში). ვინაიდან [18]FDG-PET-დადებითი სიმსივნეებს, ზოგადად, არ გააჩნია RAI-ის კონცენტრირების უნარი (965), ნაკლებადაა მოსალოდნელი RAI-ით თერაპიის ეფექტიანად წარმართვა (965,966) და ასეთ პაციენტებში ცუდი გამოსავლის გაუმჯობესება (823). ამის გამო, მიზანშეწონილია [18]FDG-PET სკანირების ჩატარება RAI-ით ემპირიული თერაპიის გამოყენებასთან დაკავშირებით გადაწყვეტილების მიღებამდე (967).

არ არის დადგენილი შრატის Tg-ის დონის ზღვრული მაჩვენებელი, რომლის ზემოთაც პაციენტებს უნდა ჩაუტარდეთ RAI-ით ემპირიული თერაპია. კვლევების უმეტესობის მიხედვით, ეს მაჩვენებელი უნდა იყოს 10 ნგ/მლ T4-ის შეწყვეტის შემდეგ, ხოლო 5 ნგ/მლ — rhTSH-სტიმულაციის შემდეგ (321,782,962,968,969). პაციენტებში, რომელთა სუპრესირებული (624) ან სტიმულირებული (970) შრატის Tg-ის დონე არის ≥5 ნგ/მლ, ნაკლებად მოსალოდნელია ამ მაჩვენებლის დაქვეითება თერაპიის გარეშე, და იმავე პაციენტებში გვხვდება შემდგომი სტრუქტურული რეციდივის უფრო მაღალი სიხშირე, ვიდრე შრატის Tg-ის უფრო დაბალი მაჩვენებლის შემთხვევაში (970). დამატებით, შრატის Tg-ის მზარდი დონე მიუთითებს ისეთ დაავადებაზე, რომელიც დიდი ალბათობით მალე გახდება კლინიკურად თვალსაჩინო, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, როდესაც ზრდის ტემპი ჩქარია (622,971,972).

თუ შრატის Tg-ის დონე მიგვანიშნებს რეზიდუალური ან რეციდიული დაავადების არსებობაზე, მაგრამ დიაგნოსტიკური RAI-ით WBS-ის პასუხი უარყოფითია და სტრუქტურულ გამომსახველობით კვლევებზე არაა ხილული დაავადება, რომელიც ხელმისაწვდომია დამიზნებითი თერაპიისთვის, (ქირურგიული, თერმული აბლაცია, EBRT, ალკოჰოლით აბლაცია, იხ. სექციები [C17 და C38]) მაშინ შეიძლება, განიხილებოდეს RAI-ით თერაპია ემპირიულად (100-200 mCi) ან დოზიმეტრიულად განსაზღვრული დოზებით, ორი მიზნით: (i) დაავადების ლოკალიზების გასაადვილებლად, და/ან (ii) როგორც თერაპიული საშუალება ინოპერაბელური დაავადებისთვის. ამ მიდგომის გამოყენებით შესაძლებელია პერსისტენტული დაავადების ლოკალიზება პაციენტების დაახლოებით 50%-ში (968,973,974), თუმცა, წარმატებული შემთხვევების შესახებ მონაცემები განსხვავებულია. თერაპიული პერსპექტივიდან, RAI-ით ემპირიული თერაპიის შემდეგ, პაციენტების ნახევარში ფიქსირდება შრატის Tg-ის დონის მკვეთრი დაქვეითება, კერძოდ, ისეთ პაციენტებში, რომელთა დიაგნოსტიკური WBS-ის პასუხი უარყოფითია (963969,975,976); თუმცა, არ არსებობს ემპირიულ თერაპიასთან ასოცირებული გადარჩენადობის მაჩვენებლის გაუმჯობესების მტკიცებულება (782,962,968). მეტიც, არსებობს მტკიცებულება, რომ პაციენტებში, რომელთა Tg-ის დონე არის <10 ნგ/მლ, შესაძლებელია, Tg-ის დონე მკვეთრად დაქვეითდეს სპეციფიკური თერაპიის გარეშეც (539,618-620,624,782,970-972,975,977-979). RAI-ით ემპირიული თერაპიის სარგებლიანობის ყველაზე მყარი მტკიცებულება უკავშირდება ფილტვეში მეტასტაზებს, რომელთა ქირურგიული ან გარეგანი სხივური თერაპიით მართვა შეუძლებელია (782,844,980).

[C32] როგორ უნდა იმართოს RAI-ით თერაპიის გართულებები?

■ რეკომენდაცია 83

არ არის საკმარისი მტკიცებულებები, RAI-ით თერაპიის შემდეგ, სანერწყვე ჯირკვლების დაზიანების პრევენციის მიზნით რუტინულად რეკომენდებული იყოს, ან არ იყოს რამე სპეციფიკური ქმედებების განხორციელება.

(არ არსებობს რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 84

პაციენტები ქსეროსტომიით არიან კბილის კარიესის განვითარების გაზრდილი რისკის ქვეშ. ასეთმა პაციენტებმა უნდა განიხილონ პრევენციული სტრატეგიები თავიანთ სტომატოლოგებთან.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 85

ქირურგიული მკურნალობა უნდა განიხილებოდეს ცხვირ-ცრემლის არხის ობსტრუქციისთვის, რომელიც, როგორც წესი, ვლინდება მომატებული ცრემლიანობით (ეპიფორა), და, ამასთანავე, მოწყვლად ხდის პაციენტს ინფექციის მიმართ.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

მიუხედავად იმისა, რომ RAI მიიჩნევა საკმაოდ უსაფრთხო თერაპიულ მეთოდად, იგი, იშვიათ შემთხვევებში, იწვევს მრავალ, ჯამურ დოზასთან ასოცირებულ ისეთ ადრეულ და მოგვიანებით გართულებებს, როგორიცაა სანერწყვე ჯირკვლების დაზიანება, კბილის კარიესი (981), ცხვირ-ცრემლის სადინარის ობსტრუქცია (982) და მეორეული ავთვისებიანი სიმსივნეები (762,763,961,983,984). გარდა ამისა, ის შეიძლება, გახდეს გახანგრძლივებული დისფაგიის მიზეზიც (985). შესაბამისად, მნიშვნელოვანია წინასწარ იმაში დარწმუნება, რომ RAI-ით თერაპიის სარგებელი აჭარბებს მის რისკებს, განსაკუთრებით, განმეორებითი კურსებისას. სავარაუდოდ, არ არსებობს RAI-ის დოზა, რომელიც სრულიად უსაფრთხოა, ისევე, როგორც არ არსებობს მაქსიმალური ჯამური დოზა, რომლის გამოყენებაც დაუშვებელია კონკრეტულ სიტუაციებში. თუმცა, როგორც უკვე განვიხილეთ, ინდივიდუალური და ჯამური დოზების ზრდასთან ერთად, იზრდება გვერდითი ეფექტების რისკი.

გემოს მწვავე, გარდამავალი დაკარგვისას და სიალოადენიტის დროს, სანერწყვე ჯირკვლების დაზიანების თავიდან ასაცილებლად რეკომენდებულია მუდმივი ჰიდრატაცია, მჟავე კანფეტები, ამიფოსტინი და ქოლინერგული აგენტები (986), მაგრამ არ არსებობს საკმარისი მტკიცებულებები ამ მეთოდების სასარგებლოდ ან საწინააღმდეგოდ რეკომენდაციის გასაცემად. ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით, მჟავე კანფეტებმა შეიძლება, გაზარდოს სანერწყვე ჯირკვლის დაზიანების ხარისხი, RAI-ით თერაპიიდან ერთი საათის ფარგლებში მისი გამოყენების შემთხვევაში, განსხვავებით 24 საათის შემდეგ მისი გამოყენებისა (987). სხვა კვლევამ აჩვენა, რომ ლიმონის ნაჭრების გამოყენება ^{124}I-ის შეყვანიდან 20 წუთის განმავლობაში, იწვევდა რადიაციის გაზრდილი დოზით აბსორბციას სანერწყვე ჯირკვლების მიერ (988). სხვა კვლევამ დაადგინა, რომ ლიმონის წვენის ადრეულმა და მრავალჯერადმა გამოყენებამ შეამცირა რადიაციული ზეგავლენა ყბაყურა ჯირკვალზე (989), ასე რომ, სიალოგოგების ზუსტი როლი და მათი დეტალები, გამოყენების შესახებ, სანერწყვე ჯირკვლების დაზიანების პრევენციისთვის, ბოლომდე გარკვეული არ არის. მტკივნეული სიალოადენიტის მქონე პაციენტებს შეიძლება, შეუმსუბუქდეთ ტკივილი, ადგილობრივად ყინულის გამოყენებით. სანერწყვე ჯირკვლების ქრონიკული გართულებების დროს, როგორიცაა, პირის სიმშრალე და კბილის კარიესი, ქოლინერგული აგენტების გამოყენებამ შეიძლება, გააუმჯობესოს ნერწყვის დინება (986). რამდენიმე, მცირე კვლევის მიხედვით, ინტერვენციული სიალენდოსკოპია წარმოადგენს ეფექტიან სამკურნალო საშუალებას პაციენტებში, RAI-ით გამოწვეული სიალოადენიტით, რომელიც არ პასუხობს მედიკამენტურ თერაპიას (990-992).

[C33] როგორ უნდა ჩატარდეს პაციენტებში მეორეული ავთვისებიანი წარმონაქმნების რისკის მონიტორინგი RAI-ით თერაპიის ჩატარების შემდგომ?

■ რეკომენდაცია 86

მიუხედავად იმისა, რომ საჭიროა პაციენტებთან, DTC-ის გამო ჩატარებული RAI-ით თერაპიის თანმდევი სხვა პირველადი ავთვისებიანი წარმონაქმნების რისკების განხილვა, ამ უკანასკნელის განვითარების აბსოლუტური რისკი საკმაოდ დაბალია და არ საჭიროებს რამე დამატებით სკრინინგს, გარდა ასაკის შესაბამისი ზოგადი პოპულაციის სტანდარტული სკრინინგული კვლევებისა.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

დინამიკაში დაკვირვების გრძელვადიანი კვლევების უმეტესობა აჩვენებს მეორეული ავთვისებიანი წარმონაქმნების გაჩენის ძალიან დაბალ რისკს (ძვლისა და რბილი ქსოვილების ავთვისებიანი წარმონაქმნები, როგორებიცაა ძუძუს, კოლორექტული, თირკმლის, სანერწყვე ჯირკვლის კიბო და ლეიკემია) გრძელვადიანად პერიოდში გადარჩენილებში (762,763). ორი ფართომასშტაბიანი, მულტიცენტრული კვლევის მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ მეორეული ავთვისებიანობის შედარებითი რისკი (RR) მნიშვნელოვნად იყო გაზრდილი 1.19-მდე ([95% CI 1.04-1.36], p <0.010) ფარისებრი ჯირკვლის კიბოსგან გადარჩენილ იმ პაციენტებთან შედარებით, ვისაც არ ჰქონდათ RAI-ით თერაპია ჩატარებული, თუმცა, სხვა პირველადი ავთვისებიანი წარმოანქმნების რისკი, რომელიც ახლავს RAI-ით თერაპიას, ითვლება, რომ არის მცირე (961). ფარისებრი ჯირკვლის კიბოსგან გადარჩენილებში, RAI-ით თერაპიის შემდეგ, ასევე, საგრძნობლად იყო გაზრდილი ლეიკემიის რისკი, RR — 2.5 ([95% CI 1.13-5.53], p <0.024) (961). T1N0 PTC-ზე ჩატარებული კვლევები, SEER ჩანაწერებიდან, ამტკიცებს, რომ ლეიკემიის რისკი RAI-ით ნამკურნალებ პაციენტებს შორის, უფრო მაღალია ახალგაზრდებში, ვიდრე უფრო ასაკოვნებში. ლეიკემიის რისკი, გაცილებით უფრო მაღალი იყო <45 წლის ასაკის პაციენტებში (სტანდარტიზებული ინციდენტობის სიხშირე 5.32 [95% CI 2.75-9.30] იყო <45 წლის ასაკის პაციენტებში vs 2.27 [95% CI 1.43-3.39] უფრო ასაკოვნებში) (766). მეორეული ავთვისებიანი წარმონაქმნების რისკი არის დოზაზე დამოკიდებული (763), აბსოლუტური რისკი 14.4 — სოლიდური კიბოებისთვის და 0.8 ლეიკემიისთვის ^{131}I-ის თითო გიგაბეკერელზე (1 GBq = 27 mCi), 10000 ადამიანზე დინამიკაში დაკვირვებისას. ^{131}I-ის ჯამური დოზა, რომელიც აჭარბებს 500-600 mCi-ის, ასოცირებულია რისკის მკვეთრად ზრდასთან. თეორიულად, სხვა პირველადი ავთვისებიანი წარმონაქმნების გაჩენის რისკი იზრდება გამოყენებული დოზის ზრდასთან ერთად.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

არ არსებობს პირდაპირი მტკიცებულება, რომ ^{131}I-ის ერთჯერადად 30-100 mCi დოზით გამოყენების შემდეგ, იზრდება მეორეული ავთვისებიანი წარმონაქმნების განვითარების რისკი, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც არ ჩატარებიათ მკურნალობა ^{131}I-ით. რისკი აშკარად უფრო მაღალია პაციენტებში, ვისაც მკურნალობა ჩატარებული აქვთ >600 mCi ჯამური დოზით (763), რაც ადასტურებს დოზისა და ეფექტის ასოციაციას. ეს ფაქტი გამოდგება არგუმენტად, რომ უმჯობესია თითოეული პაციენტის მკურნალობა ჩატარდეს მინიმალური საჭირო დოზით. როგორც ჩანს, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე ქალებში გაზრდილია ძუძუს კიბოს რისკი (762,983,993). გაურკვეველია, ეს ხდება სკრინინგის გაზრდილი სიხშირის, RAI-ით თერაპიის, თუ სხვა ფაქტორების გამო. სხვა კვლევაში ^{131}I-თან ასოცირებული ძუძუს კიბოს მომატებული რისკი არ დაფიქსირებულა (764). საფაღარათო საშუალებების გამოყენებამ შეიძლება, შეამციროს რადიაციის ზემოქმედება ნაწლავზე, განსაკუთრებით, ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებათ მკურნალობა თირეოიდული ჰორმონების ხანგრძლივად შეწყვეტის შემდეგ, და, ასევე, ინტენსიურ ორალურ ჰიდრატაციას შეუძლია შარდის ბუშტისა და გონადების დაცვა რადიაციისგან (22).

[C34] სხვა რა ტესტირება უნდა მოხდეს პაციენტებთან, რომლებსაც უტარდებათ RAI-ით თერაპია?

■ რეკომენდაცია 87

პაციენტებთან, რომლებიც იღებენ RAI-ის თერაპიულ დოზებს, RAI-ით თერაპიის დაწყებამდე უნდა ჩატარდეს სისხლის საერთო ანალიზი და უნდა შეფასდეს თირკმლის ფუნქცია.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

გამოქვეყნებული მონაცემები მოწმობს, რომ როდესაც RAI-ის გამოყენებული დოზა შენარჩუნებულია 200 cGy-ის ფარგლებში, ძვლის ტვინში ვლინდება მინიმალური გარდამავალი ეფექტები სისხლის თეთრი უჯრედებისა და თრომბოციტების რაოდენობის ცვლილებით (955). თუმცა, პაციენტებში, რომლებსაც ჩატარებული აქვთ RAI-ით მრავალჯერადი თერაპია, ფიქსირდება ლეიკოციტების და/ან თრომბოციტების დონის პერსისტენტული დაქვეითება. მეტიც, ძვლის ტვინზე რადიაციის ზეგავლენა განისაზღვრება რამდენიმე ფაქტორით, მათ შორის, თირკმლის ფუნქციით. თირკმელები წარმოადგენს სხეულიდან იოდის ექსკრეციის ძირითად საშუალებას, და კვლევამ, რომელშიც იყენებდნენ ფიზიოლოგიურ რადიოიზოტოპს პაციენტებში, ვისაც არ ჰქონდათ ჩატარებული თირეოიდექტომია, აჩვენა, რომ თირკმლის ფუნქციის დარღვევა მკვეთრად ამცირებს RAI-ის ექსკრეციას (994).

[C35] რა უნდა ვურჩიოთ პაციენტებს RAI-ით თერაპიის შესახებ ორსულობასთან, ძუძუთი კვებასთან და გონადების ფუნქციასთან დაკავშირებით?

■ რეკომენდაცია 88

რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, RAI-ით თერაპიის დაწყებამდე საჭიროა ორსულობის სკრინინგი, უარყოფითი პასუხით, ხოლო თერაპიის შემდეგ ორსულობისგან თავის შეკავება 6-12 თვის განმავლობაში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

■ რეკომენდაცია 89

რადიოაქტიური იოდი არ უნდა იყოს გამოყენებული მეძუძურ ქალებში. კლინიკური სიტუაციის მიხედვით, RAI-ით თერაპია შეიძლება, გადავადდეს ძუძუთი კვების შეწყვეტიდან 3 თვის გასვლამდე. დიაგნოსტიკური ^{123}I-ის ან ^{131}I-ის გამოყენება უნდა განიხილებოდეს უახლოეს წარსულში ლაქტაციის პერიოდში მყოფ ქალებში, ძუძუს მიერ ჩართვის დასადგენად, რის საფუძველზეც, საჭიროების მიხედვით, მოხდება თერაპიის გადავადება.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის რეკომენდაცია)

■ რეკომენდაცია 90

მამაკაცები, რომლებიც იღებენ RAI-ის ≥400 mCi ჯამურ დოზას, უნდა იყვნენ გაფრთხილებულნი უნაყოფობის პოტენციური რისკების შესახებ.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

ქალებს RAI-ით თერაპიის ჩატარების წინ უნდა ჩაუტარდეთ ორსულობის ტესტი. გონადების ქსოვილზე რადიაციულ ზემოქმედებას ახდენს სისხლში, შარდსა და განავალში არსებული RAI. ^{131}I-ის გამოყენების შემდეგ, ქალების 20-27%-ში ვითარდება დროებითი ამენორეა/ოლიგომენორეა, რომელიც გრძელდება 4-10 თვის განმავლობაში. მიუხედავად იმისა, რომ შესწავლილი პაციენტების რიცხვი მცირეა, უნაყოფობის, თვითნებური აბორტის და ნაყოფის მალფორმაციების საერთო სიხშირე, სავარაუდოდ, არ არის გაზრდილი RAI-ით ნამკურნალებ ქალებში (995-997). ერთ-ერთმა ფართო, რეტროსპექტულმა კოჰორტულმა კვლევამ აჩვენა, რომ RAI ასოცირებული იყო დაგვიანებულ დაორსულებასთან და შობადობის დაქვეითებასთან მოგვიანებით წლებში, თუმცა, გაურკვეველია, რა იყო ამის მიზეზი — რეპროდუქციული არჩევანი, თუ რეპროდუქციული ჯანმრთელობა (998). სხვა რეტროსპექტული კვლევის მიხედვით, ორსულობა უნდა გადავადდეს თერაპიიდან ერთი წლით, თვითნებური აბორტების მაღალი სიხშირის რისკიდან გამომდინარე (999), თუმცა, ეს მოსაზრება არ დადასტურდა შემდგომი კვლევით (1000). RAI-ით თერაპიის გავლენით, საკვერცხეების დაზიანება შეიძლება, დასრულდეს მენოპაუზის, საერთო პოპულაციასთან შედარებით, ერთი წლით ადრე დადგომით, თუმცა, ეს შედეგი არ იყო დაკავშირებული ჯამურ გამოყენებულ დოზასთან ან ქალის ასაკთან (1001). რადიოაქტიური იოდი, ასევე, მნიშვნელოვნად კონცენტრირდება ძუძუს ქსოვილში ლაქტაციის პერიოდში (1002). შესაბამისად, RAI არ უნდა იყოს გამოყენებული მეძუძურ ქალებში (1003). დასაშვებია, დიაგნოსტიკური ^{123}I-ის ან დაბალი დოზით ^{131}I-ის გამოყენება მეძუძურ ქალებში, ძუძუს მიერ ჩართვის განსასაზღვრად, რის საფუძველზეც მოხდება თერაპიის გადავადება (662). მეძუძურ დედებთან შეიძლება, სასარგებლო იყოს დოფამინერგული აგენტები

ძუძუს ქსოვილის გამოსხივებისგან დასაცავად, თუმცა, ეს უნდა მოხდეს დიდი სიფრთხილით, სერიოზული, თუმცა, იშვიათი გვერდითი ეფექტების გამო, რომელიც თან ახლავს ამ აგენტების გამოყენებას მშობიარობის შემდგომი ლაქტაციის დასათრგუნად (1003,1004).

მამაკაცებში, RAI-ით თერაპია შეიძლება, ასოცირებული იყოს სპერმის რიცხვის დროებით დაქვეითებასთან და შრატში ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის მატებასთან (1005,1006). მამაკაცებში, უფრო მაღალი ჯამური დოზები (500-800 mCi) დაკავშირებულია შრატში ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის დონის პერსტისტენტულ მატებასთან, მაგრამ ფერტილობა და შემდგომ ორსულობებზე თვითნებური აბორტის, ან თანდაყოლილი ანომალიების რისკები არ იცვლება RAI-ის საშუალო დოზების გამოყენებისას (~200 mCi) (1007,1008). სამუდამო უნაყოფობის განვითარება მამაკაცებში, RAI-ის ერთჯერადი, აბლაციური დოზის შემდეგ, ნაკლებად სავარაუდოა. თუმცა, თეორიულად შესაძლებელია მრავალჯერადი თერაპიის შემდგომ, კუმულაციური საზიანო ეფექტის არსებობა. უპრიანია, მამაკაცებმა, რომლებსაც უნდა ჩაუტარდეთ მკურნალობა RAI-ის ≥400 mCi ჯამური დოზით, შეინახონ სპერმა თერაპიის დაწყებამდე (1006). გონადების ექსპოზიციის შემცირება შესაძლებელია მუდმივი ჰიდრატაციით, ხშირი მოშარდვით — შარდის ბუშტის ხშირი დაცლით და ყაბზობის თავიდან აცილებით (1009). ზოგიერთი სპეციალისტის რეკომენდაციაა მამაკაცებისთვის, რომ მათ დაიცადონ სამი თვის განმავლობაში (ან სპერმის ერთი სრული ციკლის განმავლობაში), რათა მოხდეს გარდამავალი ქრომოსომული ანომალიების განვითარების პრევენცია.

[C36] როგორ ხდება RAI-ის მიმართ რეფრაქტერული DTC-ის კლასიფიცირება?

■ რეკომენდაცია 91

რადიოიოდის მიმართ რეფრაქტერული, სტრუქტურულად აშკარა DTC-ის კლასიფიკაცია პაციენტებში ხდება TSH-ის სტიმულაციითა და RAI-ის პრეპარატით ოთხი ძირითადი გზით: (i) ავთვისებიან/მეტასტაზურ ქსოვილს არ აქვს RAI-ის კონცენტრირების უნარი (ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელის გარეთ არ ფიქსირდება ჩართვა, პირველ თერაპიულ WBS-ზე), (ii) სიმსივნური ქსოვილი კარგავს RAI-ის კონცენტრირების უნარს, RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე დაავადების არსებობის მტკიცებულების არსებობის ფონზე (იოდით სტაბილური კონტამინაციის არარსებობის დროს), (iii) RAI კონცენტრირდება დაზიანების კერების მხოლოდ ნაწილში; და (iv) მეტასტაზური დაავადება აგრძელებს პროგრესირებას RAI-ის საგრძნობლად კონცენტრირების მიუხედავად. როდესაც DTC-ის მქონე პაციენტი კლასიფიცირდება, როგორც RAI-ის მიმართ რეფრაქტორული, აღარ არსებობს რამე ჩვენება RAI-ით თერაპიის გაგრძელებისთვის.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

DTC-ის მქონე პაციენტების პროგნოზი, როგორც წესი, კარგია, მეტასტაზური, RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე დაავადების არსებობის შემთხვევაშიც კი. ამის გამო, ^{131}I ითვლება მეტასტაზური დაავადების მკურნალობის ოქროს სტანდარტად. თუმცა, DTC-ის მქონე პაციენტები, შორსწასული დაავადებით, ხშირად არ პასუხობენ, ან ხდებიან რეფრაქტერული ^{131}I-ის მიმართ, ამ პაციენტების ნაწილი იღუპება 1 წელიწადში, თუმცა, ასევე, არსებობენ გადარჩენილები, რომლებსაც აღენიშნებათ ძალიან ნელა პროგრესირებადი დაავადება. ^{131}I-რეფრაქტერული DTC მოიცავს პაციენტების ოთხ კატეგორიას (1010). პირველი კატეგორიის პაციენტებში, პირველ თერაპიულ WBS-ზე, ავთვისებიანი/მეტასტაზური ქსოვილი არ ავლენს ^{131}I-ის კონცენტრირების უნარს ფარისებრი ჯირკვლის სარეცელის გარეთ. არ არსებობს იმის მტკიცებულება, რომ ასეთ პაციენტებში RAI-ით თერაპიის გაგრძელება რამე სარგებლის მომტანია. მეტიც, გაზომვადი დაავადების მქონე პაციენტები, რომლებთანაც დიაგნოსტიკურ WBS-ზე ფიქსირდება ^{131}I-ის ჩართვის არარსებობა, შეიძლება, ჩაითვალნონ რეფრაქტერულებად, რადგან, თუნდაც, პოსტთერაპიულ სკანირებაზე ფიქსირდებოდეს ჩართვა, სავარაუდოდ, მისი სარგებლიანობის ფარგლები შეზღუდული იქნება. მეორე კატეგორიაში, სიმსივნური ქსოვილი კარგავს ^{131}I-ის კონცენტრირების უნარს (იოდით სტაბილური კონტამინაციის არარსებობის დროს), წარსულში ჩატარებულ კვლევებზე, ჩართვის არსებობის მტკიცებულების შემთხვევაში. ეს ხშირად გვხვდება პაციენტებში დიდი ზომის და მრავლობითი მეტასტაზებით, და ამის მიზეზია ^{131}I-ის მიერ RAI-ის დაგროვების უნარის მქონე, დიფერენცირებული უჯრედების ერადიკაცია, რომლის შემდეგაც რჩება მხოლოდ დაბალდიფერენცირებული უჯრედები, რომლებსაც არ გააჩნია ^{131}I-ის კონცენტრირების უნარი და, როგორც წესი, პროგრესირებს. მესამე კატეგორიაში ^{131}I-ის ჩართვა შენარჩუნებულია კერების ნაწილში; მსგავსი სიტუაცია გვხვდება პაციენტებში, მრავლობითი, დიდი ზომის მეტასტაზებით, როგორც ეს ნაჩვენებია ^{124}I-ით PET სკანირებაზე (918) და ^{18}FDG-PET-ისა და ^{131}I WBS-ის შედეგების შედარებით. ასეთ პაციენტებში, მეტად სავარაუდოა, რომ ჩართვის უნარის არმქონე მეტასტაზებში ადგილი ექნება პროგრესირებას (კონკრეტულად კი მაშინ, როდესაც სახეზეა ^{18}FDG-ის ჩართვა), და RAI-ით მკურნალობას არ ექნება სასარგებლო ეფექტი დაავადების საერთო გამოსავალზე. ზოგიერთ პაციენტს აღენიშნება უმეტესწილად RAI-ის ჩართვის უნარის მქონე დაავადება, და მხოლოდ რამდენიმე კერა მის გარეშე. მიუხედავად იმისა, რომ ასეთი პაციენტები წესით ითვლებიან RAI-რეფრაქტერულად, მათთვის შეიძლება, სარგებლის მომტანი იყოს კომბინირებული მკურნალობის გამოყენება — RAI-ით თერაპია დაზიანების კერების უმრავლესობისთვის და დამიზნებითი თერაპია (სექცია [C38]; რეკომენდაცია 93) იმ კერებისთვის, რომლებსაც არ აქვთ RAI-ის კონცენტრირების უნარი. მეოთხე კატეგორიაში, მეტასტაზური დაავადება პროგრესირებს, ^{131}I-ის მნიშვნელოვანი ჩართვის მიუხედავად (ახალი დაზიანების კერები, კერების პროგრესული ზრდა, შრატის Tg-ის მუდმივი ზრდა RAI-ით თერაპიიდან რამდენიმე თვის განმავლობაში). ამ შესაძლებლობებიდან რომელიმეს განსაზღვრა დამოკიდებულია გამომსახველობით კვლევებზე, როგორიცაა პოსტთერაპიული ^{131}I-ით WBS-ის კომბინაცია ვიზუალიზაციის სხვა მეთოდებთან — CT სკანირება, MRI, ან ^{18}FDG PET/CT. RAI-რეფრაქტერული დაავადების კრიტერიუმები რჩება ნაწილობრივ საკამათო საკითხად. იმედი გვაქვს, მომავალი კვლევები ამ განსაზღვრებას გააუმჯობესებს.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

RAI-ით მკურნალობაზე კარგი (რედ. შენიშვნა) პასუხის პრედიქტორული ფაქტორებია ^{131}I-ის ჩართვა სიმსივნის მიერ, და მისი ჩართვის უნარის მქონე პაციენტებში, — ახალგაზრდა ასაკი, მაღალდიფერენცირებული ჰისტოლოგიური ტიპი, მცირე ზომის მეტასტაზები, და ^{18}FDG-ის ცუდი ჩართვა. ნამდვილად, ეს პარამეტრები არის ახლო ურთიერთკავშირში (823,824,844) და მეტასტაზების აღმოჩენის პერიოდში, შეიძლება, წარმოადგენდეს პრედიქტორულ საშუალებას RAI-ით თერაპიის გამოსავლის განსასაზღვრად. პაციენტების, დაახლოებით, ორ მესამედში, მეტასტაზები ჩაირთავს ^{131}I-ს, და მათგან მხოლოდ ნახევარი განიკურნება ^{131}I-ის განმეორებითი კურსების შედეგად.

ნაკლებად ნათელია იმ პაციენტების შემთხვევა, რომლებშიც ფიქსირდება RAI-ის ჩართვა ყველა ცნობილი კერის მიერ, თუმცა, მაინც არ იკურნებიან, მრავალი განმეორებითი კურსის ჩატარების მიუხედავად, მაგრამ, ამავდროულად, მათი დაავადება რჩება სტაბილური და არ პროგრესირებს RECIST კრიტერიუმების მიხედვით. საკამათოა, უნდა ჩაითვალონ თუ არა ასეთი პაციენტები ^{131}I-რეფრაქტერულად და უნდა შეწყდეს თუ არა RAI-ით თერაპია, მკურნალობის სხვა მეთოდების სასარგებლოდ. მკურნალობის გაგრძელების შემთხვევაში განკურნების მიღწევის შანსი საკმაოდ დაბალია და იზრდება გვერდითი მოვლენების, მათ შორის მეორეული კიბოებისა და ლეიკემიის განვითარების რისკი (762,763,844,961). RAI-ით მკურნალობის გაგრძელების შესახებ გადაწყვეტილების მიღებისას მნიშვნელოვანია რამდენიმე პარამეტრის გათვალისწინება: RAI-ის წინა სამკურნალო კურსებზე პასუხი, ^{131}I-ის მაღალი ან საგრძნობი ჩართვა წინა სამკურნალო კურსების შემდეგ, ^{18}FDG-ის დაბალი ჩართვა სიმსივნურ კერებში, და RAI-ით თერაპიის შემდგომი გვერდითი ეფექტების შეზღუდული რაოდენობა.

[C37] ფარისებრი ჯირკვლის მეტასტაზური დაავადების მქონე რომელი პაციენტები შეიძლება, იყვნენ დინამიკაში დაკვირვების ქვეშ დამატებითი თერაპიის გარეშე?

■ რეკომენდაცია 92

(A) ^{131}I-რეფრაქტერული, მეტასტაზური DTC-ის მქონე პაციენტებთან, რომლებთანაც დაავადება არის ასიმპტომური, სტაბილური ან მინიმალურად პროგრესირებადი, რომლებთანაც ნაკლებად სავარაუდოა სწრაფად პროგრესირებადი, კლინიკურად მნიშვნელოვანი გართულებების განვითარება და არ გააჩნიათ პირდაპირი თერაპიის ჩვენებები, მონიტორინგი შეიძლება, განხორციელდეს რადიოგრაფიული გამოკვლევებით, TSH-ის სუპრესიული თერაპიის ფონზე, 3-12 თვეში ერთხელ.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

(B) BRAF ან სხვა მუტაციური ტესტების გამოყენება პროგნოზული მიზნებისთვის, არ არის რუტინულად რეკომენდებული RAI-რეფრაქტერული, პროგრესირებადი, ადგილობრივად გავრცელებული, ან მეტასტაზური DTC-ის დროს.

(სუსტი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

პაციენტებს, ^{131}I-რეფრაქტერული, მეტასტაზური DTC-ით, ხშირად აღენიშნებათ მრავალი წლის განმავლობაში დუნედ მიმდინარე დაავადება, ამ უკანასკნელის აშკარა სიმპტომებისა და უარყოფითი ზემოქმედების გარეშე. ისეთი თერაპიების არარსებობის დროს, რომლებიც, სავარაუდოდ, მოგვცემდა ხანგრძლივ, სრულ რემისიას, ან გააუმჯობესებდა საერთო გადარჩენის მაჩვენებელს, მკურნალობა უნდა მოიცავდეს ისეთ მეთოდებს, რომლებითაც შესაძლებელია ავადობის პრევენცია, ან სიმპტომების შემსუბუქება. შესაბამისად, ^{131}I-რეფრაქტერული, მეტასტაზური დაავადების დიაგნოსტირებისთანავე, ყურადღება უნდა მიექცეს შემდეგ საკითხებს: (i) მეტასტაზური დაავადების ზომის განსაზღვრა გამომსახველობითი კვლევების მეშვეობით, როგორიცაა CT, ^{18}FDG-PET/CT, ან MRI, როგორც ეს აღწერილია სექციებში [C9-C13]; (ii) დაავადებით გამოწვეული არსებული ან შესაძლო სიმპტომების ხარისხის შეფასება; (iii) თანმხლები დაავადებების გათვალისწინება, რომლებმაც შეიძლება, იქონიოს გავლენა მეტასტაზური დაავადების მკურნალობის მეთოდების შერჩევაზე; და (iv) რადიოგრაფიულად ხილული კერების პროგრესირების სიჩქარის განსაზღვრა. მეტასტაზური კერების ზომისა და განვითარების სერიული შეფასების გაუმჯობესება შესაძლებელია RECIST-ის მსგავსი კრიტერიუმების გამოყენებით, როგორც ეს ხშირად ხდება მკურნალობაზე სიმსივნის პასუხის შესაფასებლად კლინიკურ კვლევებში (1011). რბილი ქსოვილების მეტასტაზური კერები, რომელიც, როგორც წესი, არის ზომით >1 სმ, წარმოადგენს „სამიზნეს" გამომსახველობით კვლევებზე, რომლის დროსაც იზომება თითოეული დაზიანების კერის ყველაზე გრძელი დიამეტრი. შეიძლება, ჩაითვალოს, რომ დაავადების ზომა არის სტაბილური ან მინიმალურად პროგრესირებადი, თუ 12-15 თვის განმავლობაში დინამიკაში დაკვირვებისას განმეორებით კვლევებზე, სამიზნე კერების ყველაზე გრძელი დიამეტრების ჯამი იზრდება მხოლოდ <20%-ით, ახალი მეტასტაზური კერების არარსებობის ფონზე. არც ერთ კვლევას არ დაუდგენია განმეორებითი კვლევების ჩატარების ოპტიმალური სიხშირე, მაგრამ გონივრული გადაწყვეტილებაა სტადიის განმსაზღვრელი გამომსახველობითი კვლევების განმეორებით ჩატარება 3-12 თვის ინტერვალით, დაავადების სიმძიმიდან და დაზიანების კერების მდებარეობიდან გამომდინარე (953,1012). შეიძლება, განიხილებოდეს შეფასების სიხშირის გაზრდა მეტასტაზური დაავადების იდენტიფიცირების და/ან პაციენტის შემთხვევითი სიმპტომების გაჩენის შემდეგ, და შეფასების სიხშირის შემცირება — დაავადების სტაბილურობის დადგენისას. აშკარა პროგრესირებადი დაავადების განვითარება, როდესაც RECIST შეფასების სისტემით სახეზეა სამიზნე კერების უგრძესი დიამეტრების, სულ მცირე, 20%-ით ზრდა, ახალი მნიშვნელოვანი მეტასტაზური დაზიანების კერების გაჩენა, ან დაავადებასთან დაკავშირებული სიმპტომების ჩამოყალიბება, საფუძველს იძლევა ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებით TSH-ის სუპრესიისა და/ან მიზანმიმართული თერაპიების გარდა (სექციები[C15] და [C38]) განიხილებოდეს მკურნალობის შესაბამისი სისტემური მეთოდები (სექცია [C41]). მიუხედავად იმისა, რომ შრატის Tg-ის დონე უნდა განისაზღვრებოდეს, როგორც დაავადების გავრცელების ბიომარკერი, პაციენტები არ უნდა ჩაითვალონ პროგრესირებადი დაავადების მქონეებად და უფრო აგრესიული თერაპიის კარდიდატებად, მხო-

ლოდ Tg-ის მზარდი დონის საფუძველზე; თუმცა, Tg-ის დონის მატების დაჩქარება საკმარის საფუძველს იძლევა უფრო ხშირი და სრულყოფილი გამომსახველობითი კვლევების ჩატარებისთვის, წინა კვლევებზე დაფარული სტრუქტურული წარმონაქმნების აღმოსაჩენად. ბოლოდროინდელ, ორ საერთაშორისო, რანდომიზებულ, III ფაზის კვლევაში, რომლებშიც იკვლევდნენ კინაზას ინჰიბიტორებს პროგრესირებადი, RAI-რეფრაქტერული, მეტასტაზური DTC-თვის, BRAF^{V600E} მუტაციის მქონე იმ პაციენტებთან, რომლებიც მოხვდნენ პლაცებო ჯგუფში, დაფიქსირდა პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენის ისეთივე მაჩვენებელი, როგორიც ამ მუტაციის არმქონე პაციენტების შემთხვევაში (1013,1014). შესაბამისად, BRAF მუტაციის არსებობა/არარსებობას არ გააჩნია პროგნოზული ღირებულება ისეთ პაციენტებში, სადაც დაავადება მიაღწევს ისეთ შორსწასულ ფორმას, რომელიც საკმარისია მსგავს კვლევებში მონაწილეობის კრიტერიუმების დასაკმაყოფილებლად, რაც ნიშნავს, RAI-რეფრაქტერულ, ლოკალურად გავრცელებულ ან მეტასტაზურ DTC-ს, რომელიც 13-14 თვის განმავლობაში პროგრესირდა RECIST კრიტერიუმების მიხედვით.

[C38] რა არის დამიზნებითი თერაპიის როლი ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს შორსწასული ფორმებისას?

■ რეკომენდაცია 93

(A) სტერეოტაქსიურ რადიაციაც და თერმულ აბლაციასაც (RFA და კრიოაბლაცია) აქვს მაღალი ეფექტიანობა პაციენტებში, შორეული მეტასტაზებით და თან ახლავს შედარებით მცირე რაოდენობით გვერდითი ეფექტები და შეიძლება, ჩაითვალოს ქირურგიული მკურნალობის მისაღებ ალტერნატივად.

(სუსტი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) მაშინ, როცა ინდივიდუალური შორეული მეტასტაზები სიმპტომურია, ან არსებობს ადგილობრივი გართულებების მაღალი რისკი, სისტემური მკურნალობის დაწყებამდე უნდა განიხილებოდეს სტერეოტაქსიური რადიაციული, ან თერმული აბლაციური თერაპია.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ქირურგიული მკურნალობის გარდა, შესაძლებელია რამდენიმე სხვა, ადგილობრივი თერაპიული მეთოდების გამოყენება თირეოიდული კარცინომისგან გამოწვეული ტვინის, ფილტვის, ღვიძლისა და ძვლის დაზიანების კერების სამკურნალოდ. როცა კონკრეტული შორეული მეტასტაზები სიმპტომურია, ან არსებობს ადგილობრივი გართულებების მაღალი რისკი, სისტემური მკურნალობის დაწყებამდე უნდა განიხილებოდეს ადგილობრივი მკურნალობის მეთოდები. მკურნალობის ეს მეთოდები, ასევე, შეიძლება, გამოსადეგი იყოს ერთეული კვანძის პროგრესირებისას, სხვა მხრივ კარგად ნამართი დაავადების მქონე პაციენტებში სისტემური მკურნალობის დროს. ასეთ პაციენტებთან პოტენციური სასარგებლო ეფექტებია, ადგილობრივი გართულებების პრევენცია, სიმპტომების გაუმჯობესება (მაგ. ტკივილი), სისტემური მკურნალობის დაწყების გადავადება, და გადარჩენადობის მაჩვენებლის გაუმჯობესება. მკურნალობის ეს სახეები შეიძლება, იყოს ოპერაციის ნაკლებად აგრესიული, ალტერნატიული მეთოდები და შეიძლება, ნაჩვენები იყოს ისეთი მდგომარეობების დროს, როგორიცაა ფილტვის მეტასტაზები სასუნთქი მოცულობის უკმარისობით, პაციენტის გაუარესებული კლინიკური სტატუსი, პაციენტი, რომელსაც მანამდე მრავლობითი ქირურგიული რეზექცია აქვს ჩატარებული, ბოლო ოპერაციის შემდგომ ადგილობრივი რეციდივის განვითარება, ან პაციენტის უარი შემდგომ ოპერაციაზე.

შერჩეულ პაციენტებში, ეს მეთოდები შეიძლება, წარმოადგენდეს ოპერაციის, როგორც პირველი რიგის მკურნალობის, ალტერნატივას და შესაძლოა, უზრუნველყოს სიმსივნის ადგილობრივი კონტროლი ისეთივე ეფექტიანობით, როგორც ქირურგიულმა რეზექციამ. ერთი ან რამდენიმე მეტასტაზის მქონე პაციენტებთან და ნელა პროგრესირებადი დაავადების მქონე პირებთან ალტერნატიულმა მეთოდებმა აჩვენა გრძელვადიანი სარგებელი.

ინტერვენციული რადიოლოგია (თერმული აბლაცია და ცემენტის ინექციები), SBRT, ან ინტენსივობა მოდულირებული რადიაციული თერაპია, წარმოადგენს ყველაზე ხშირად გამოყენებულ ტექნიკებს. ამ მეთოდების ძირითადი პრინციპია დაზიანების კერების სელექციური მკურნალობა, მინიმალური ინვაზიურობა და კარგი ამტანობა, შედარებით მცირე რაოდენობით გვერდით ეფექტებთან ერთად. თითოეული ტექნიკის გამოყენების ჩვენებები და შეთავსებადობა დამოკიდებულია დაზიანების კერის მდებარეობასა და ზომაზე. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მიერ გამოწვეულ მეტასტაზებთან დაკავშირებით დაგროვილი გამოცდილება საკმაოდ მწირია, და ხელმისაწვდომი მონაცემების უმრავლესობა მიღებულია არათირეოიდული კიბოს მქონე პაციენტებისგან.

SBRT იძლევა სიმსივნური დაზიანების სამიზნე უბანში მაღალი დოზის რადიაციის მაღალი სიზუსტით და მცირე ფრაქციებით მიწოდების საშუალებას, რაც ამცირებს რადიაციის გავლენას ირგვლივ მდებარე ნორმალურ ქსოვილზე. ეს საშუალება გამოიყენეს რამდენიმე კვლევაში ტვინის, ღვიძლის, ფილტვისა და ძვლის მეტასტაზების სამკურნალოდ.

პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ტვინის რამდენიმე (ერთიდან სამამდე) მეტასტაზი, SBRT წარმოადგენს ისეთივე ეფექტიან საშუალებას, როგორიც ქირურგიული ჩარევაა, და შესაძლებელია მისი განმეორებით ჩატარება, ტვინის დაზიანების ახალი კერების გაჩენის შემთხვევაში. ასეთ ჩარევას პაციენტები, როგორც წესი, კარგად იტანენ, და ტვინის ნეკროზის სიხშირე, რომელსაც ადგილი ჰქონდა შემთხვევათა <10%-ში, როგორც წესი, შეზღუდულია და არ გააჩნია რამე უარყოფითი კლინიკური შედეგი. პაციენტის გამოსავალი უმეტესწილად დამოკიდებულია ექსტრაცერებრული დაზიანებების პროგრესირების სიჩქარეზე (1015).

ფილტვისა და ღვიძლის მეტასტაზების შესახებ არსებული მონაცემები მოპოვებულია მხოლოდ ერთი პროსპექტული კვლევით, და რეტროსპექტული მცირე მასშტაბური კვლევებით, რომლებშიც შემთხვევათა უმრავლესობაში მეთვალყურეობის პერიოდი იყო <1 წ. (1016). აღნიშნული პროსპექტული კვლევა მოიცავდა მრა-

THYROID, VOLUME 26, NUMBER 1, 2016
© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

ვალი, სხვადასხვა პირველადი სიმსივნის მქონე პაციენტებს, რომელთა 10%-ს შეადგენდნენ პაციენტები, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოთი. ადგილობრივი პროცესის სტაბილიზაციის სიხშირე იყო — ფილტვის დაზიანების კერებში — 63-98% და ღვიძლის დაზიანების კერებში — 57-100%, ხოლო გამოყენებული ჯამური დოზა შეადგენდა 20-75 გრეის და განაწილებული იყო 5-15 ფრაქციაზე. როგორც ჩანს, სიმსივნის ადგილობრივი კონტროლის მეთოდები გრძელვადიანი საშუალებაა, და სრული პასუხის სიხშირე კი შეადგენს 70-90%-ს 2-3 წელიწადზე. მეტიც, მე-3-მე-4 ხარისხის ტოქსიკური ეფექტების (პნევმონიტი, პლევრაში გამონაჟონი, ნაწლავისმხრივი გართულებები) სიხშირის მაჩვენებელი იყო საკმაოდ დაბალი (<3%) (1017). ეს ტოქსიკური ეფექტები გაცილებით უფრო იშვიათია, ვიდრე კანგავლით თერაპიასთან დაკავშირებული ეფექტები. ადგილობირივი კონტროლის სიხშირე ჩანს, რომ არის დოზაზე დამოკიდებული, თუმცა, SBRT-ის გამოყენების შესახებ ოპტიმალური პროტოკოლი ჯერ კიდევ არ არის შემუშავებული.

ძვლის მეტასტაზების შემთხვევაში, რადიოთერაპიას ენიჭება მნიშვნელოვანი როლი, ვინაიდან ის შეიძლება, გამოიყენებოდეს, როგორც არასრული რეზექციის შემთხვევაში ქირურგიის შემდგომი დამატებითი თერაპიული საშუალება, ისე, დამოუკიდებლად, პაციენტის ტკივილის შესამსუბუქებლად ან პალიატიური მკურნალობის მიზნით. შემთხვევათა დიდ ნაწილში, შეიძლება, გამოიყენებოდეს ჩვეული რადიოთერაპია. თუმცა, ხერხემლის მეტასტაზების შემთხვევაში, რადიოთერაპიის ძირითადი შემზღუდავი ფაქტორია ჯამური დოზის ზემოქმედება ზურგის ტვინზე. რადიოთერაპიის სტანდარტულ საშუალებებთან შედარებით, SBRT-მა აჩვენა სიმსივნის კონტროლის უფრო მაღალი ეფექტიანობა და ზურგის ტვინზე რადიაციის ნაკლები ზეგავლენა, განსაკუთრებით პაციენტებში, რომლებსაც ესაჭიროებათ განმეორებითი დასხივება. SBRT-ის გამოყენებით სიმსივნის ადგილობრივი კონტროლის სიხშირემ მიაღწია 88-100%-ს, განსაკუთრებით, ისეთი კერების შემთხვევაში, რომლებზეც ადრე იყო რეზექცია ჩატარებული, ხოლო ტკივილის შემსუბუქების სიხშირემ მიაღწია 30-83%-ს. კვლევები იყენებდნენ SBRT-ის განსხვავებულ პროტოკოლებს, სადაც არაუმეტეს 30 გრეი დოზა განაწილებული იყო 1-5 გამოყენებაზე, თუმცა, როგორც ჩანს, 12.4-15 გრეი დოზის ერთჯერადად გამოყენებასაც იგივე ეფექტი გააჩნია (1018). ზურგის ტვინის მიელოპათია ან მალების მოტეხილობები არის ყველაზე მნიშვნელოვანი გართულებები, განსაკუთრებით დიდი ზომის კერების შემთხვევაში.

კანგავლითი თერმული აბლაცია გამოიყენება სიმსივნური კერების გასანადგურებლად ტემპერატურის მატების (RFA) ან კლების (კრიოაბლაცია) გზით იმ დონემდე, რომ შესაძლებელი იყოს უჯრედების შეუქცევადი დაზიანების მიღწევა.

RFA გამოიყენება ღვიძლში, ფილტვსა და ძვალში არსებული სიმსივნური კერების საწინააღმდეგოდ. კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა RFA-ის მაღალი ეფექტიანობა ღვიძლის დაზიანების კერების შემთხვევაში, განსაკუთრებით, კოლორექტული კიბოს მეტასტაზების შემთხვევაში. დაავადების ადგილობრივი კონტროლის სიხშირე შეადგენდა 40-80%-ს, დაზიანების კერის ზომის მიხედვით, და, ასევე, ამ კვლევებმა აჩვენა ნამკურნალები პაციენტების საერთო გადარჩენის მაღალი მაჩვენებელი (1019,1020).

კლინიკურ კვლევაში, სადაც ჩართული იყო ფილტვის დაზიანების, იგულისხმევა როგორც ფილტვის პირველადი სიმსივნის, ისე მეტასტაზების მქონე 100 პაციენტი, RFA წარმოადგენდა ეფექტიან და კარგი ამტანობის პროფილის მქონე თერაპიულ მეთოდს. 18 თვის თავზე სიმსივნის სრული კონტროლის სიხშირე იყო 93% (1021). მულტიცენტრულმა, პროსპექტულმა კვლევამ, რომელიც სწავლობდა კოლორექტულის გარდა ნებისმიერი წარმოშობის ფილტვის 193 მეტასტაზს, აჩვენა სრულყოფილი შედეგი 88% შემთხვევაში ერთი წლის მანძილზე, ხოლო საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელი იყო 92% ერთ წელზე და 64% — ორ წელზე (1022). >3 სმ ზომის დაზიანების კერების შემთხვევაში, უფრო ხშირია რეციდივი, და მისი აღმოჩენა შესაძლებელია აბლაციური თერაპიის შემდეგ მალევე (პირველ სამ თვეში) ^{18}FDG PET/CT-ის მეშვეობით (824,1016). ასევე, დაფიქსირდა მოგვიანებითი რეციდივის შემთხვევები, და საჭიროა დინამიკაში ხანგრძლივი დაკვირვება. RFA შეიძლება, განიხილებოდეს ფილტვის კერებისთვის, რომელთა დიამეტრი 3 სმ-ზე ნაკლებია, არაა ინვაზირებული რბილ ქსოვილში ან შუასაყარში, და არ აქვს კონტაქტი დიდი ზომის სისხლძარღვებთან. მეტიც, შესაძლებელია განმეორებითი თერაპიების ჩატარება ერთსა და იმავე კერაზე, და, ასევე, რამდენიმე კერის მკურნალობა ერთ პაციენტთან.

ძვლის კერებისთვის RFA-ის ან კრიოაბლაციის გამოყენებამ აჩვენა დამაიმედებელი შედეგები ტკივილის სწრაფი (1-7 დღე) და ხანგრძლივი კონტროლის მხრივ (1023,1024). კრიოაბლაცია წარმოადგენს უსაფრთხო საშუალებას ძვლის დაზიანების კერების სამკურნალოდ ან სტაბილიზაციისთვის, იგი ხშირად არის ასოცირებული ცემენტოპლასტიკასთან, ძვლის გამაგრებისა და გართულებების პრევენციის მიზნით და მისი გამოყენება შესაძლებელია უფრო დიდი ზომის კერების სამკურნალოდ, ვიდრე ეს შესაძლებელია RFA-ის მეშვეობით.

ფილტვსა და ძვალში გავრცელებული თირეოიდული კიბოს მეტასტაზების რამდენიმე შემთხვევაში, თერმული აბლაციის მეშვეობით მოხერხდა დაავადების ლოკალური კონტროლის მიღწევა (883,1016,1025). კრიოაბლაციისა და ცემენტოპლასტიკის ერთობლივი გამოყენება საიმედო პროგნოზს იძლევა, თირეოიდული კიბოსგან განვითარებული, ძვლის დამშლელი მეტასტაზების შემთხვევაში. მეტიც, ღვიძლში ფარისებრი ჯირკვლის მეტასტაზების მქონე სამ პაციენტში, (ორი MTC და ერთი FTC) RFA-ის გამოყენებამ შეამცირა ადგილობრივი სიმპტომები (1026). ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მეტასტაზების, განსაკუთრებით, კი მათი ძვალში მდებარეობის დროს, მულტიდისციპლინურმა მკურნალობამ, როგორიცაა თერმული აბლაცია (RFA ან კრიოაბლაცია) და/ან ცემენტოპლასტიკა, სისტემურ მკურნალობასთან ერთად, (RAI, ძვალზე მიმართული აგენტები, ან ქიმიოთერაპია) შეიძლება, გააუმჯობესოს პაციენტის ცხოვრების ხარისხი, ტკივილის შემცირებისა და ჩონჩხის დაზიანების დროის გახანგრძლივების გზით, რაც გადაავადებს სისტემური მკურნალობის დაწყებას, და გააუმჯობესებს პაციენტის გადარჩენის მაჩვენებელს (1027).

თერმული აბლაციის ტოქსიკურობის დონე, ზოგადად, საკმაოდ დაბალია, თუმცა, RFA-ის ფილტვის კერებისთვის გამოყენების დროს, დაფიქსირდა პნევმოთორაქსი ან პლევრული გამონაჟონი შემთხვევათა დაახლოებით 50%-ში, თუმცა, მათგან მხოლოდ მცირე ნაწილს დასჭირდა შემდგომი, დამატებითი მკურნალობა. ძვლის კერების აბლაციის დროს შეიძლება, გაჩნდეს ადგილობრივი ტკივილი ან გარდამავალი ნევროლოგიური დეფიციტი (65-6%), ხოლო ღვიძლის კერების აბლაციისას — ნაწლავის პერფორაცია, მუცლის ტკივილი, ან ინტრაპერიტონეული სისხლდენა (1021,1028).

ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს შემთხვევაში, თერმული აბლაციისა და სტერეოტაქსიური რადიაციის გამოყენების გამოცდილება საკმაოდ მწირია, ამიტომ ახლანდელი რეკომენდაციები ძირითადად ემყარება სხვა სოლიდური სიმსივნეების საფუძველზე მიღებულ უფრო ფართო მონაცემებს. არ არსებობს საკმარისი რანდომიზებული პროსპექტული კვლევები ამ ტექნიკების ეფექტიანობისა და ამტანობის შესადარებლად და რომელიმე მათგანის არჩევა კლინიკურ პრაქტიკაში ემყარება ადგილობრივ გამოცდილებას, დაზიანების კერის მდებარეობას, ასევე, პაციენტის კლინიკურ სტატუსსა და პირად არჩევანს.

[C39] ტვინის მეტასტაზების მკურნალობა

■ რეკომენდაცია 94

მიუხედავად იმისა, რომ ქირურგიული რეზექცია და სტერეოტაქსიური გარეგანი სხივური თერაპია წარმოადგენს ცნს-ში მეტასტაზების მკურნალობის ძირითად საშუალებებს, იმავე მიზნით, ასევე, დასაშვებია RAI-ის გამოყენება თუ ცნს-ის მეტასტაზებს აქვთ RAI-ის ჩართვის უნარი. თუ RAI-ით თერაპია განიხილება, უშუალოდ თერაპიის ჩატარებამდე რეკომენდებულია სტერეოტაქსიური EBRT და პარალელურად გლუკოკორტიკოიდებით თერაპია, სიმსივნის ზომის TSH-ით გამოწვეული ზრდისა და RAI-ით გამოწვეული ანთებითი პასუხის შესამცირებლად.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

ტვინში მეტასტაზები ძირითადად გვხვდება უფრო ასაკოვან პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ უფრო შორსწასული დაავადება და ასოცირებულია არაკეთილსაიმედო პროგნოზთან (933). ქირურგიული რეზექცია და სტეროტაქსიური EBRT წარმოადგენს თერაპიის ძირითად საშუალებებს (933,1029,1030). არსებობს მცირერიცხოვანი მონაცემები, რომლებიც აჩვენებს RAI-ის ეფექტიანობას ასეთ შემთხვევებში. ტვინში მეტასტაზების არსებობის დროს უპირატესობა ენიჭება სტეროტაქსიურ რადიაციას მთლიანი თავის ტვინის დასხივებასთან შედარებით, რადგან პირველის გამოყენების შემთხვევაში, შესაძლებელია, სიცოცხლის მოსალოდნელი ხანგრძლივობის გაზრდა, ასევე, ამ მეთოდს ნაკლებად აქვს ხანმოკლე და ხანგრძლივი ტოქსიკურობა, მთელი თავის ტვინის დასხივებასთან შედარებით (ძლიერი სისუსტე, თავის ტკივილი, ცნობიერების დაქვეითება და ქცევითი ცვლილებები) და ის, ასევე, შეიძლება, სასარგებლო იყოს პაციენტებში თავის ტვინის მრავლობითი დაზიანების კერების არსებობისას.

[C40] ხომელი პაციენტები უნდა განიხილებოდნენ კლინიკურ კვლევებში ჩასართავად?

■ რეკომენდაცია 95

პაციენტების გადამისამართება პროსპექტულ თერაპიულ კლინიკურ კვლევებში მონაწილეობისთვის, უნდა მოხდეს მათ მიერ სპეციფიკური კრიტერიუმების დაკმაყოფილებისა და პაციენტისთვის მოსალოდნელი სარგებლის არსებობა/არარსებობის გათვალისწინებით. ექიმებმა, რომლებიც წყვეტენ პაციენტის კლინიკურ კვლევაში ჩართვის საკითხს, უნდა განიხილონ მკურნალობის ხელმისაწვდომი საშუალებები და კვლევაში მონაწილეობის კრიტერიუმები, ეს უმჯობესია, მოხდეს კვლევითი ცენტრის პერსონალთან გასაუბრებითა და კვლევის დეტალების მიმოხილვით ელექტრონულ მისამართზე www.clinicaltrials.org

(ძლიერი რეკომენდაცია საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

თერაპიული კლინიკური კვლევა სისტემატურად სწავლობს შესაძლო ახალი, ან მოდიფიცირებული მკურნალობის, ან კომბინირებული თერაპიების ეფექტიანობას, რაც მოიცავს კონსერვატიულ, ქირურგიულ, რადიაციულ თერაპიებს და/ან სხვა ახალ და განახლებულ მიდგომებს. მრავალი მსგავსი კვლევა მიმდინარეობს დროის ნებისმიერ მოცემულ მონაკვეთში, რომლის შესახებაც შესაძლებელია ინფორმაციის მოპოვება ონლაინ ბაზიდან (www.clinicaltrials.org), ხოლო კვლევის ხელმისაწვდომობისა და პაციენტის მიერ მასში მონაწილეობის კრიტერიუმების დაკმაყოფილების შესახებ ინფორმაციის მისაღებად საუკეთესო საშუალებაა იმ ინსტიტუციებთან პირდაპირი კონტაქტი, რომლებიც ატარებენ აღნიშნულ კვლევებს. არსებობს გარკვეული მტკიცებულებები, რომელთა მიხედვითაც, პაციენტის კლინიკურ კვლევებში ჩართვა ასოცირებულია საერთო კიბო-სპეციფიკური სიკვდილობის დაქვეითებულ მაჩვენებელთან, მაშინაც კი, თუ უკვე არსებობს დამტკიცებული და სტანდარტიზებული მკურნალობის საშუალებები კონკრეტული კიბოსთვის (1031). ამ კავშირის კონკრეტული მიზეზები გაურკვეველია, თუმცა, არ არსებობს მტკიცებულებები, რომლების მიხედვითაც კვლევაში მონაწილეობა პაციენტის გამოსავლისთვის უარყოფითი შედეგის მომტანია, პირიქით, ის შეიძლება, სასარგებლოც იყოს. პაციენტის ჩართვა კლინიკურ კვლევაში უნდა განიხილებოდეს ყველა იმ შემთხვევაში, როდესაც არ არსებობს მკურნალობის ეფექტიანი ან დამტკიცებული სტანდარტული მეთოდები, ან როდესაც საჭიროა სტანდარტული მკურნალობის შედარება დამაიმედებელ, ახალ, ან საკვლევ თერაპიასთან. კვლევები ადიუვანტური თერაპიის შესახებ, შეიძლება, მისაღები იყოს პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ დაავადების რეციდივის მაღალი რისკი, პაციენტებში პირველადი მკურნალობის შემდეგ და რომელთაც სურთ აგრესიული თერაპიის გამოყენება. პაციენტებისთვის, რომლებსაც აღენიშნებათ RAI-რეფრაქტერული კარცინომა, რომელიც არის ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზირებული, კლინიკურ კვლევებში მონაწილეობა შეიძლება, წარმოადგენდეს ადეკვატურ გადაწყვეტილებას მაშინ, როცა დაავადებას მინიჭებული აქვს პროგრესირებადის სტატუსი, RECIST კრიტერიუმების მიხედვით, განსაკუთრებით, თუ პროგ-

რესირება დაფიქსირდა რომელიმე, დამტკიცებული კინაზას ინჰიბიტორის გამოყენების შემდეგ, როგორიცაა ლენვატინიბი ან სორაფენიბი, და/ან თუ არსებობს სხვა მიზეზი, რის გამოც აღნიშნულ პაციენტს ვერ უტარდება უკვე დამტკიცებული თერაპიები. პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებათ ისეთი სიმსივნური დარღვევები, რომლებიც შეიძლება, გამოიყენებოდეს თერაპიულ სამიზნედ, როგორიცაა BRAF მუტაციები ან PAX8/PPARc ან ALK გენის რეარანჟირება, ასევე, შეიძლება, განიხილებოდნენ ისეთ კვლევებში მონაწილეობისთვის, რომლებიც შეისწავლის თერაპიებს, რომლებიც ზემოქმედებს კონკრეტულად ამ დარღვევებზე. თუმცა, შემთხვევათა უმრავლესობაში, მეტასტაზური დაავადების უმტკივნეულო ბუნებიდან გამომდინარე, კლინიკურ კვლევაში მონაწილეობა არ უნდა განიხილებოდეს პაციენტებთან, რომლებსაც აქვთ სტაბილური, ასიმპტომური მეტასტაზური დაავადება, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ხელმისაწვდომია სამკურნალო აგენტები სრული რემისიის მიღწევის მაღალი ალბათობით, გადარჩენის მაჩვენებლის გახანგრძლივებით, ან ბიოლოგიური ზეგავლენის უნარით (როგორიცაა რედიფერენციაცია), რაც უზრუნველყოფს დაავადების შედეგს საბოლოო მკურნალობაზე. ([C37])

[C41] რა არის სისტემური თერაპიის (კინაზას ინჰიბიტორები, სხვა სელექციური თერაპიები, ტრადიციული ქიმიოთერაპია, ბისფოსფონატები, დენოსუმაბი) როლი მეტასტაზური DTC-ის მკურნალობაში?

სისტემური თერაპიული საშუალებების რამდენიმე სახეობას გააჩნია კლინიკური სარგებლის მოტანის უნარი მეტასტაზური DTC-ის მკურნალობის დროს, კონკრეტულ კლინიკურ შემთხვევებში (1032). სამ რანდომიზებულ, ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებულ კვლევაში (ვანდეტანიბი (1033), სორაფენიბი (1013) და ლენვატინიბი (1034)) ეს სარგებელი გამოვლინდა, როგორც პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენის გაუმჯობესებული მაჩვენებელი (დაავადების პროგრესირების ან სიკვდილის დროის გადავადება). პოტენციური სარგებელი, ასევე, გამოვლინდა, როგორც სიმსივნის ინდუცირებული მყარი, რეგრესია (1035-1037).

თუმცა, ჯერჯერობით, ხელმისაწვდომი არ არის რანდომიზებული კლინიკური კვლევების მონაცემები მრავალი დამატებითი, კრიტიკული საკითხის გადასაჭრელად, როგორიცაა სხვადასხვა სახეობის სისტემური თერაპიის ეფექტი გადარჩენის მაჩვენებელსა და სიცოცხლის ხარისხზე, ან ოპტიმალური პაციენტების შერჩევის კრიტერიუმები თერაპიისთვის, და მკურნალობის ხანგრძლივობა.

დღემდე, არ არსებობს კლინიკური კვლევა, რომელიც აჩვენებდა RAI-რეფრაქტერული DTC-ის დროს, ნებისმიერი სხვა თერაპიის გამოყენების შედეგად საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლისა და სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებას (1013,1034). შესაბამისად, დღესდღეობით, თერაპიული გადაწყვეტილების მიღება ხდება ექსპერტთა მოსაზრებებისა და პაციენტის პირადი მოთხოვნების/ფილოსოფიის გაერთიანების საფუძველზე, რაც კიდევ ერთხელ ამტკიცებს, რომ კრიტიკულად მნიშვნელოვანია აღნიშნული საკითხების შესწავლა კლინიკური კვლევების მეშვეობით. შესაბამისად, საბოლოო გაიდლაინების ჩამოყალიბებამდე, აუცილებელია, გადაწყვეტილების მიღების პროცესში ისეთი პროფესიონალების ჩართვა, რომლებიც კარგად იცნობენ RAI-რეფრაქტერულ დაავადებას და სისტემური მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდებს. ბოლო პერიოდში გამოქვეყნდა მტკიცებულებაზე დამყარებული რეკომენდაციები, ექსპერტების კონსენსუსთან ერთად (953).

ასევე, უნდა აღინიშნოს, რომ ფართოდ მიღებული, სისტემური თერაპია მოიცავს არა მხოლოდ ახლად განვითარებულ დამიზნებით მიდგომებს, არამედ უფრო ძველ, ფუნდამენტურ თერაპიებს როგორიცაა TSH-ის სუპრესია და RAI. მიუხედავად იმისა, რომ ბოლო პერიოდში მეტ ყურადღებას უფრო ახალი მიდგომები იპყრობს, ძალიან მნიშვნელოვანია ფუნდამენტური მეთოდების ოპტიმლური გამოყენება. ამ მხრივ, თერაპიული RAI-ც უნდა გამოიყენებოდეს ოპტიმალური შედეგის მისაღწევად, უფრო ახალი თერაპიული მეთოდების დაწყებამდე. ამისთვის საჭიროა ყურადღების გამახვილება სხვადასხვა დეტალზე, უნდა დავრწმუნდეთ, რომ სრულდება TSH-ით ადეკვატური სტიმულაცია, პაციენტი იცავს კვებით შეზღუდვებს და იმყოფება დიეტაზე იოდის დაბალი შემცველობით და, რომ ადგილი არ ექნება იოდით პროქსიმალურ კონტამინაციას ინტრავენური კონტრასტირების დროს, ეს უკანასკნელი უნდა შემოწმდეს შარდში იოდის კონცენტრაციის განსაზღვრით კონკრეტულ პაციენტებში. ასეთ დროს, მსგავსი დეტალებისთვის ყურადღების მიქცევის შემდეგ, ზოგიერთი პაციენტის დაავადება, რომელიც ადრე ითვლებოდა RAI-რეფრაქტერულად, შეიძლება, აღმოჩნდეს RAI-სენსიტიური.

ასევე, მნიშვნელოვანია სისტემური თერაპიის ალტერნატიული საშუალებების გამოყენების განხილვაც, როგორიცაა ქირურგიული მკურნალობა ან სხვა ადგილობრივი მიდგომები (მაგ.: რადიაციული თერაპია ან თერმული აბლაცია). პაციენტებში, რომლებშიც კიბოსგან გამოწვეულ საფრთხეებს უფრო ლოკალიზებული სახე აქვს, დამიზნებითი სამკურნალო საშუალებების გამოყენება შეიძლება, უფრო სასარგებლო იყოს, ვიდრე სისტემური მიდგომის, განსაკუთრებით, იმის ფონზე, რომ არ არსებობს საკმარისი მონაცემები, რომელიც მიუთითებს სისტემური თერაპიის უპირატესობებზე საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლისა და სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესების მხრივ, RAI-რეფრაქტერული DTC-ის მქონე პაციენტებში.

ასევე, კრიტიკულად მნიშვნელოვანია იმაში დარწმუნება, რომ დაავადება, რომელიც სამკურნალოა, ნამდვილად ფარისებრი ჯირკვლის მეტასტაზირებული კიბოა. განსაკუთრებით იმიტომ, რომ ხშირია კეთილთვისებიანი ფილტვის კვანძები, შესაბამისად, მათი არსებობა ავტომატურად არ ნიშნავს სისტემური თერაპიის გამოყენების საჭიროებას. აქედან გამომდინარე, თუკი დიაგნოზი დაუზუსტებელია, საჭიროა ბიოფსიის ჩატარება, რადგან მის შედეგებს შეიძლება, გადამწყვეტი მნიშვნელობა ჰქონდეს, განსაკუთრებით მაშინ, როცა Tg-ის დონე დაბალია და არ გამოდგება საორიენტაციოდ (მაგ.: ანტი-Tg ანტისხეულების არსებობისას). საპირისპიროდ, ფილტვის სტაბილური, ასიმპტომური, რამდენიმე მილიმეტრიანი ზომის კვანძების არსებობა, სავარაუდოდ, არ ამართლებს შეფასების ინვაზიური მეთოდების ან სისტემური თერაპიის გამოყენებას.

სისტემური თერაპიის დაწყებისთვის აუცილებელია, რომ კლინიცისტი და პაციენტი შეთანხმდნენ იმაზე, რომ კონკრეტული პაციენტის შემთვევაში თერაპიის კლინიკური სარგებელი, სავარაუდოდ, აჭარბებს მის მიერ გამოწვეულ რისკებს. ამ განსაზღვრების პრობლემას ის წარმოადგენს, რომ რთულია ასეთი რისკებისა და სარგებლის წინასწარ გათვლა, ვინაიდან ეს მაჩვენებლები ცვალებადობს პაციენტის მდგომარეობიდან გამომდინარე და მათ შესახებ არ არსებობს საკმარისი ლიტერატურა. ასევე, კრიტიკულად მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ სიკვდილისა და დაზიანების რისკების შეფასება, არამედ სისტემური თერაპიების სიცოცხლის ხარისხზე გავლენის აწონვაც, განსაკუთრებით, პაციენტის სუბიექტური შეხედულების გათვალისწინებით. მაშასადამე, გადაწყვეტილება არ ემყარება მხოლოდ თერაპიის სარგებლისა და რისკების შეფარდებას, არამედ პაციენტის პირად მოსაზრებებსაც. რისკებისა და სარგებლის საკითხები, ამ კონტექსტში, განხილულია თითოეულ თერაპიულ მეთოდთან ერთად, ქვემოთ. საბოლოოდ, უმნიშვნელოვანესია, რომ პაციენტის მოვლაში ჩართულ გუნდს (ექიმები, ექიმების ასისტენტები, პრაქტიკოსი ექთნები, ექთნები) ჰქონდეს ამ თერაპიებთან ასოცირებული ტოქსიკური გვერდითი ეფექტების მართვის საკმარისი გამოცდილება.

[C42] კინაზას ინჰიბიტორები

■ რეკომენდაცია 96

(A) კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპია უნდა განიხილებოდეს RAI-რეფრაქტერული DTC-ის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ მეტასტაზური, სწრაფად პროგრესირებადი, სიმპტომური, და/ან პოტენციურად სახიფათო დაავადება, რომელიც მკურნალობის სხვა მეთოდებით ადგილობრივ კონტროლს არ ემორჩილება. შეიძლება, განიხილებოდეს ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კარცინომისთვის FDA-ის მიერ დამტკიცებული კინაზას ინჰიბიტორები, ან სხვა ხელმისაწვდომი კინაზას ინჰიბიტორები (უმჯობესია ისინი, რომლებიც გადის კლინიკურ კვლევას), ვინაიდან ამ აგენტების გავლენა საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელზე და ცხოვრების ხარისხზე ბოლომდე განსაზღვრული არ არის.

(სუსტი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

(B) საჭიროა კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიის კანდიდატ პაციენტებთან ერთად, ამ თერაპიის პოტენციური რისკებისა და სარგებლის დეტალური განხილვა, ისევე, როგორც მათთვის ალტერნატიული თერაპიული მიდგომების შეთავაზება, მოვლის საუკეთესო მეთოდების ჩათვლით. საჭიროა პაციენტისგან ინფორმირებული თანხმობის მიღება და დოკუმენტურად გაფორმება, ნებისმიერი თერაპიის დაწყების წინ მიუხედავად იმისა, ეს ხდება კლინიკური კვლევის ფარგლებში თუ მის მიღმა.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

DTC-ის მქონე პაციენტებში ციტოტოქსიკური ქიმიოთერაპიის გამოყენების შედეგები, როგორც წესი, საკმაოდ არასაიმედოა (1038). კინაზას ინჰიბიტორები, რომელთა უმრავლესობის სამიზნეა VEGF რეცეპტორები (VEGFR) (მაგ.: სორაფენიბი, პაზოპანიბი სუნიტინიბი, ლენვატინიბი, აქსიტინიბი, კაბოზანტინიბი და ვანდეტანიბი), წარმოადგენს უახლეს, მაღალი პოტენციალის მქონე თერპიულ საშუალებას RAI-რეფრაქტორული DTC-ისთვის (1032). თუმცა, ეს პრეპარატები ასოცირებულია მრავალ გვერდით ეფექტთან, როგორიცაა: დიარეა, ძლიერი სისუსტე, ინდუცირებული ჰიპერტენზია (თერაპიამდე ნორმოტენზიული პაციენტების ნახევარში საჭირო ხდება ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობის დაწყება), ჰეპატოტოქსიკურობა, კანზე ცვლილებები, გულისრევა, LT4-ის საჭირო დოზის ზრდა, გემოს ცვლილება და წონის კლება. ამ შესაძლო გვერდითმა ეფექტებმა შეიძლება, უარყოფითი ზეგავლენა იქონიოს ცხოვრების ხარისხზე და/ან საჭირო გახდეს გამოყენებული დოზის შემცირება პაციენტების უმეტესობასთან, ხოლო პაციენტების დაახლობით 20%-თან — მკურნალობის შეწყვეტა. მეტიც, ეს აგენტები, ასევე, ასოცირებულია უფრო სერიოზულ და პოტენციურად ფატალურ რისკებთან, როგორიცაა თრომბოზი, სისხლდენა, გულის უკმარისობა, ჰეპატოტოქსიკურობა, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფისტულის ჩამოყალიბება და ნაწლავის პერფორაცია (1039). საერთო ჯამში, ბოლო დროს გამოქვეყნებული, სხვადასხვა კიბოს შესასწავლად ჩატარებული 10 რანდომიზებული კვლევის მონაცემის მეტა-ანალიზის საფუძველზე შეიძლება, გაკეთდეს დასკვნა, რომ ორალური კინაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობაზე მყოფ, კიბოს მქონე პაციენტებში, თერაპიასთან ასოცირებული სიკვდილობის მაჩვენებელი დაახლოებით არის 1.5-2% (RR =2.23, p <0.023, პლაცებო ჯგუფთან შედარებით) (1039). ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს შემთხვევაში, ლენვატინიბს (ახლა დამტკიცებულია აშშ-ში RAI-რეფრაქტერული DTC-ის დროს გამოსაყენებლად) თან ახლდა მძიმე ტოქსიკური ეფექტები პაციენტების 75%-ში, ხოლო თერაპიით გამოწვეული სიკვდილობა — 2.3%-ში (1034). მიუხედავად იმისა, რომ წამლით გამოწვეული სიკვდილის სიხშირე დაბალია, იმის ცოდნა, რომ თერაპიას შეიძლება, მოჰყვეს ფატალური გამოსავალი, უნდა ზღუდავდეს კინაზას ინჰიბიტორების გამოყენებას, განსაკუთრებით, პაციენტებში, რომლებიც არიან ასიმპტომურები და/ან აქვთ სტაბილური ან ნელა პროგრესირებადი დაავადება და პაციენტებში, რომელთა მკურნალობაც ეფექტიანადაა შესაძლებელი თერაპიის დამიზნებითი მეთოდების გამოყენებით. ამ გაიდლაინების შექმნის დროისთვის გამოქვეყნებული იყო სამი რანდომიზებული, პლაცებოთი კონტროლირებული კლინიკური კვლევის (ფაზა 2, ვანდეტანიბი; ფაზა 3, სორაფენიბი და ლენვატინიბი) შედეგები, სამივეს მონაცემებით, კინაზას ინჰიბიტორებით ნამკურნალებ პაციენტებში დაფიქსირდა დაავადების პროგრესირების მკვეთრი შენელება, პლაცებოთი ნამკურნალებ პაციენტებთან შედარებით (1013,1033,1034). ამის საფუძველზე მოხდა სორაფენიბისა და ლენვატინიბის დამტკიცება აშშ-სა და ევროპულ გაერთიანებაში RAI-რეფრაქტერული DTC-ის მქონე პაციენტებისთვის. სორაფენიბითა და ვანდეტანიბით მკურნალობა ასოცირებული იყო პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებლის 5 თვით გახანგრძლივებასთან, მაგრამ საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლის მხრივ გაუმჯობესება დღემდე არ დადასტურებულა. სორაფენიბისა და პლაცებოს ეფექტების შედარებისას აღმოჩნდა, რომ სორაფენიბით ნამკურნალები პაციენტების ცხოვრების ხარისხი,

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

საბოლოო ჯამში, უფრო დაბალი იყო, ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში, მიუხედავად მედიკამენტის დადებითი გავლენისა პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებელზე. ლენვატინიბის ჯგუფში პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის საშუალო მაჩვენებელი 14,7 თვით უფრო გახანგრძლივდა, ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში, ხოლო RECIST პასუხის სიხშირე იყო 65%, ასევე, დაფიქსირდა რამდენიმე სრულყოფილი პასუხის შემთხვევა. მიუხედავად ამ დამაიმედებელი შედეგებისა და მარეგულირებლების მიერ დამტკიცებისა, ჯერჯერობით, არ დაფიქსირებულა ლენვატინიბის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზეგავლენა საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელზე (1034). თუმცა, ამ კვლევებიდან მიღებული გადარჩენის მაჩვენებლის მონაცემების ინტერპრეტაცია უნდა მოხდეს დიდი სიფრთხილით, რადგან სამივე კვლევაში მოხდა პლაცებოთი ნამკურნალები პაციენტებისა და კინაზას ინჰიბიტორების „ურთიერთგადაკვეთა". ამ ურთიერთგადაკვეთის მეშვეობით მოხდა საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის მონაცემების აქტიური „კონტამინაცია", ვინაიდან პლაცებოთი ნამკურნალებმა პაციენტებმა მოგვიანებით, ღიად მიიღეს კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპია. შესაბამისად, ამ კვლევებში, საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელზე კინაზას ინჰიბიტორების დამტკიცებული ეფექტის არ არსებობა შეიძლება, ჩაითვალოს იმის მაჩვენებლად, რომ საკვლევ პოპულაციებში, თავდაპირველად პლაცებოთი ნამკურნალებ პაციენტებში, კინაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობის დაწყების გადავადება, დაავადების RECIST პროგრესირებაზე დაკვირვების ჩატარებამდე, არ ახდენდა უარყოფით გავლენას საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელზე.

დამატებითი, VEGFR-ზე მიმართული კინაზას ინჰიბიტორებიც (აქსიტინიბი, პაზოპანიბი, კანბოზანტინიბი და სუნიტინიბი), ასევე, არიან აქტიური მეტასტაზური DTC-ის მქონე პაციენტების თერაპიული კვლევების მეორე ფაზაში (1035-1037). ამჟამად, არ არსებობს მრავალჯგუფიანი, მესამე ფაზის „უპირატესობის" შედარებითი კვლევების მონაცემები, რომელსაც დავეყრდნობით გადაწყვეტილების მიღების პროცესში, ხელმისაწვდომ და ერთი და იმავე სამიზნის (იგულისხმება VEGFR — რედ. შენიშვნა) მქონე კინაზას ინჰიბიტორებს შორის არჩევანის გასაკეთებლად. უკანასკნელ პერიოდში მოხდა ლენვატინიბისა და სორაფენიბის მარეგულირებლის მიერ დამტკიცება DTC-ის დროს გამოსაყენებლად (1013,1034,1040-1043), ასევე, ხელმისაწვდომია დიდი რაოდენობით მასალა ამ პრეპარატების DTC-ის დროს გამოყენებისას მიღებული გამოსავლების შესახებ, ეს ყველაფერი კი საკმარის საფუძველს იძლევა, რომ განიხილებოდეს მათი, როგორც DTC-ის მქონე პაციენტებში პირველი რიგის თერაპიული საშუალებების, გამოყენება.

მიუხედავად კვლევების დამაიმედებელი შედეგებისა, ჯერჯერობით გაურკვეველია, რამდენად შეუძლია კინაზას რომელიმე ინჰიბიტორს საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლის გახანგრძლივება და რა სიტუაციაში. თუმცა, გარკვეულ შემთხვევებში, კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიის დაწყების შესახებ გადაწყვეტილება მარტივი მისაღებია. მაგალითად, ფილტვში DTC-ის მეტასტაზების მქონე პაციენტები, რომლებიც ჟანგბადის ხელოვნურ მიწოდებაზე არიან დამოკიდებული, დგანან გარდაუვალი საფრთხის წინაშე. ასეთ პაციენტებს გააჩნიათ სიმპტომური სარგებლის მიღების პოტენციალი, სიცოცხლის ხანგრძლივობის მკვეთრი ზრდის არარსებობის შემთხვევაშიც. მეორე უკიდურესობაში, მეტასტაზური DTC-ის მქონე მრავალი პაციენტი ასიმპტომურია და უახლოეს მომავალში, კიბოსთან ასოცირებული რამე საფრთხე არ ემუქრება. ასეთ პაციენტებში, უმჯობესია, გაგრძელდეს ლევოთიროქსინით TSH-ის სუპრესიული თერაპია, როგორც პირველი რიგის თერაპია, ვიდრე მოხდეს კინაზას ინჰიბიტორების გამოყენება. ხოლო პაციენტებში, რომლებიც ამ ორ უკიდურესობას შორის არიან, კრიტიკულად მნიშვნელოვანია თერაპიის რისკებისა და სარგებლის შეფასება, მოსალოდნელი გვერდითი ეფექტების, მიზნების, პაციენტის მდგომარეობისა და მისი თერაპიული ფილოსოფიის გათვლისწინება, საუკეთესო ინდივიდუალური თერაპიის შესარჩევად. საუკეთესო შემთხვევაში, ასეთი გადაწყვეტილების მიღება უნდა მოხდეს სპეციალიზებულ ცენტრებში, რომლებიც აღჭურვილია დაავადების ბუნებრივი მიმდინარეობისა და ხელმისაწვდომი თერაპიების ეფექტების შესახებ სრულყოფილი ცოდნით.

საერთო „ექსპერტთა კონსენსუს" გაიდლაინის მიხედვით, სტრუქტურულად პროგრესირებადი, სიმპტომური, და/ან გარდაუვალი საფრთხის შემცველი DTC-ის დროს (როდესაც დაავადების პროგრესირებიდან გამოდინარე, სავარაუდოდ, მალე გახდება საჭირო ჩარევა და/ან მოსალოდნელია ავადობა ან სიკვდილობა <6 თვის განმავლობაში), რომელიც ამავდროულად არის RAI-რეფრაქტერული და არ ემორჩილება დამიზნებით მეთოდებს, (მაგ.: ქირურგია, რადიაციული თერაპია, თერმული აბლაცია) უნდა განიხილებოდეს კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიის გამოყენება. სპეციფიკური მახასიათებლები, რომლებიც გავლენას ახდენს ასეთი თერაპიის დაწყების შესახებ გადაწყვეტილების მიღებაზე, მოცემულია ცხრილში 11.

ისევე, როგორც სხვა ნებისმიერი თერაპიული გადაწყვეტილების მიღებისას, პაციენტებს, რომლებიც არიან კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიის კანდიდატები, უნდა მიეწოდოთ ინფორმაცია არამხოლოდ თერაპიის სარგებელის, არამედ პოტენციული გვერდითი ეფექტების, რისკების და ალტერნატიული თერაპიული მიდგომების შესახებ, სიმპტომური თერაპიის ჩათვლით (1044). ასეთი ინტენსიური და დაწვრილებითი განხილვა, განსაკუთრებით, მნიშვნელოვანია კინაზას ინჰიბიტორების შემთხვევაში, რადგან არსებობს გვერდითი ეფექტების განვითარების მაღალი ალბათობა და, ამავდროულად, დღესდღეობით გაურკვეველია მათი გავლენა პაციენტის საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელსა და ცხოვრების ხარისხზე (1045).

კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი და კომპლექსური შეკითხვა, რომელიც თან ახლავს პაციენტების კინაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობას, მდგომარეობს იმაში, თუ როდის უნდა მოხდეს თერაპიის შეწყვეტა. ზოგადად, თერაპია უნდა გაგრძელდეს იმდენ ხანს, რამდენი ხნის განმავლობაშიც ჯამური სარგებელი აჭარბებს ჯამურ ზიანს. დაავადების ნელი RECIST პროგრესიის შემთხვევაში, სიმსივნის საგრძნობი პასუხის შემდეგ, მკურნალობის გაგძელება დასაშვებია იმდენ ხანს, რამდენ ხანსაც შენარჩუნდება დაავადების კონტროლი და ტოქსიკური მოვლენების მართვა შესაძლებელი იქნება. გათვალისწინებული უნდა იყოს პროგრესირების სიჩქა-

რე და, როდესაც გლობალური პროგრესირება ძალიან სწრაფია, თერაპია უნდა შეწყდეს. თუმცა, არსებობს შემთხვევები, როდესაც აღიშნება კეროვანი/ოლიგომეტასტაზური დაავადების პროგრესირება, რომელიც ემორჩილება დამიზნებით თერაპიებს. ასეთ შემთხვევებში, კონკრეტული პაციენტისთვის შეიძლება, საუკეთესო გადაწყვეტილება იყოს, სისტემურ თერაპიასთან ერთად, ლოკო-რეგიონული თერაპიების გამოყენება. მაგალითად, ფილტვის რეგრესირებული მეტასტაზების და პროგრესორებადი, ერთეული ძვლოვანი კერის არსებობის დროს, შეიძლება, სწორი გადაწყვეტილება იყოს სისტემური თერაპიის შენარჩუნება, დამიზნებითი თერაპიის ზედდებით.

[C43] პაციენტები, რომლებთანაც პირველი რიგის კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპია არაეფექტურია

■ რეკომენდაცია 97

კინაზას ინჰიბიტორებით საწყის თერაპიაზე მყოფი პაციენტებისთვის, რომლებშიც აღინიშნება დაავადების პროგრესირება, მაგრამ არ ფიქსირდება წამლის გვერდითი ეფექტების არსებობა, უნდა განიხილებოდეს მეორე რიგის კინაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობა. საუკეთესო შემთხვევაში, ასეთი თერაპია უნდა ჩატარდეს კლინიკური კვლევის ფარგლებში.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

DTC-ის მქონე პაციენტებში, რომლებთანაც აღინიშნება დაავადების პროგრესირება პირველი რიგის კინაზას ინჰიბიტორების გამოყენების დროს, როგორც წესი, კარგად პასუხობენ იმავე მოქმედების მეორე რიგის პრეპარატებს, შესაბამისად, ისინი უნდა განიხილებოდნენ მეორე რიგის კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიის კანდიდატებად (1014,1046). შესაბამისად, გარკვეულ შემთხვევებში, საწყისი თერაპიისთვის შესაფერისი აგენტის არჩევა შეიძლება, არ იყოს კრიტიკულად მნიშვნელოვანი, ვინაიდან პაციენტების დიდ ნაწილს დასჭირდება სხვადასხვა კინაზას ინჰიბიტორის გამოცდა დაავადების მთელი მიმდინარეობის განმავლობაში. ახლო მომავალში, შეიძლება, დამატებითი თერაპიული სარგებელი ჰქონდეს მკურნალობის სხვა მეთოდებსაც, როგორიცაა RAI-რესენსიტიზაციის თერაპია, იმუნოთერაპია, ან განსხვავებული თერაპიული სამიზნის მქონე წამლები.

[C44] კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიის მიერ გამოწვეული ტოქსიკური ეფექტების მართვა

■ რეკომენდაცია 98

კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიაზე მყოფი პაციენტებისთვის კრიტიკულად მნიშვნელოვანია გადაუდებელი ტოქსიკური ეფექტების აქტიური მონიტორინგი და დროული ჩარევა.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

ცხრილი 11. კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიის განხილვის დროს გასათვალისწინებელი ფაქტორები[a]

კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიის სასარგებლოდ მეტყველი ფაქტორები	კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიის საწინააღმდეგოდ მეტყველი ფაქტორები
გარდაუვალი საფრთხის შემცველი დაავადების პროგრესირება, რომლის დროსაც, სავარაუდოდ, საჭიროა ჩარევა და/ან, რომელსაც შეუძლია ავადობისა და სიკვდილობის გამოწვევა <6 თვის ვადაში (მაგ. ფილტვში დაზიანების კერები ან ლიმფადენოპათია, რომელსაც შეუძლია საჰაერო გზებში ინვაზია, დისპნოეს განვითარება, ან ბრონქული ობსტრუქციის გამოწვევა) სიმპტომური დაავადება (მაგ. ვარჯიშისას დისპოე, მტკივნეული ინოპერაბელური ადენოპათია), რომლის ადეკვატური მკურნალობაც არაა შესაძლებელი დამიზნებითი თერაპიით დაავადების დიფუზური პროგრესირება ფოკალური პროგრესიების ნაცვლად (მაგ. ფილტვის მრავლობითი მეტასტაზები, დაზიანების რამდენიმე მზარდი კერის ნაცვლად)	თანმხლები დაავადებები, როგორიცაა: ● ნაწლავის აქტიური ან ახლადგადატანილი დაავადება (მაგ. დივერტიკულიტი, ნაწლავის ანთებითი დაავადება, უკანასკნელ პერიოდში ჩატარებული ნაწლავის რეზექცია) ● ღვიძლის დაავადება ● სისხლდენა უკანასკნელ პერიოდში (მაგ. წყლული/სისხლდენა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან) ან კოაგულოპათია ● მწვავე კარდიოვასკულარული მოვლენები უკანასკნელ პერიოდში (მაგ. CVA, MI) ● უკანასკნელ პერიოდში ჩატარებული ტრაქეის რადიაციული თერაპია (ეს ასოცირებულია საჰაერო და მომნელებელი ფისტულების განვითარების რისკთან, კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიისას) ● კახექსია/დაბალი წონა/ცუდი კვება ● ცუდად კონტროლირებული ჰიპერტენზია ● გახანგრძლივებული QT ინტერვალი ან მნიშვნელოვანი არითმიის ისტორია (მოიცავს პარკუჭოვან არითმიას და ბრადიარითმიებს) ● ტვინის არანამკურნალები მეტასტაზები (საკამათოა) ● სუიციდური აზრები უკანასკნელ პერიოდში (დაფიქსირდა სუიციდის ფაქტები დეპრესიის მქონე პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებოდნენ TKI-ით მკურნალობაზე) სხვა თანმხლები დაავადებების არსებობის შემთხვევაში სიცოცხლის მოსალოდნელი ხანგრძლივობა ზედმეტად მოკლეა იმისთვის, რომ გაამართლოს სისტემური თერაპიის გამოყენება

[a] ძვლის მეტასტაზები ხშირად ცუდად პასუხობენ კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიას (იხ. ძვალზე მიმართული აგენტები სექციაში [C47]). CVA- ცერებროვასკულარული მოვლენა; MI-მიოკარდიუმის ინფარქტი; TKI, თიროზინ კინაზას ინჰიბიტორი

ცხრილი 12. **კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიაზე მყოფ პაციენტებში კინაზას ინჰიბიტორებით გამოწვეული პოტენციური ტოქსიკური ეფექტები და სკრინინგისა და მონიტორინგის რეკომენდებული მეთოდები**

ტოქსიკურობა	რეკომენდებული სკრინინგი/მონიტორინგი
ჰიპერტენზია	არტერიული წნევის ხშირი მონიტორინგი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია თერაპიის დაწყებიდან პირველი 8 კვირის განმავლობაში. თერაპიის მიერ ჰიპერტენზიის ინდუცირების შემთხვევაში, მკურნალობა უნდა იყოს ინდივიდუალური, მკურნალობაზე პაციენტის პასუხიდან გამომდინარე. ● შენიშვნა: ჰიპერტენზიის ეფექტიანი და მყისიერი მართვა კრიტიკულად მნიშვნელოვანია — შესაძლებელია, ასოცირებული იყოს კარდიოტოქსიკურობის რისკის შემცირებასთან. თუ ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობა საჭიროა, ყველაზე ეფექტიანი შეიძლება იყოს კალციუმის არხის ბლოკერები (მაგ. ამლოდიპინი).
კანისმხრივი და კანლორწოვანის მხრივ ტოქსიკურობა	ყურადღება უნდა გამახვილდეს ჩივილებზე გამონაყართან და პირის ღრუში არსებულ წყლულებთან დაკავშირებით, საჭიროა პაციენტების განათლება ფოტოსენსიტიურობის/მზით დამწვრობის რისკის ზრდასთან დაკავშირებით.
ჰეპატოტოქსიკურობა	შრატის ალანინამინოტრანსფერაზას (ALT — რედ. შენიშვნა), ტუტე ფოსფატაზასა და ბილირუბინის პერიოდული შეფასება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პირველი 8 კვირის განმავლობაში. ● შენიშვნა: ხშირად საჭირო ხდება კინაზას ინჰიბიტორის დოზის შემცირება, ჰეპატოტოქსიურობის გამო
კარდიოტოქსიკურობა	თერაპიის დაწყებამდე და მისი მიმდინარეობისას, რეკომენდებულია ხშირი ეკგ-ის მონიტორინგი ● შეაჩერეთ ან არ დაიწყოთ კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპია, თუ QT ინტერვალი >480 მწმ. ექოკარდიოგრაფია: არჩევითია, თუმცა, რეკომენდებულია ყველა პაციენტში კარდიალური ანამნეზით, განსაკუთრებით კი — ჰიპერტენზიისა და გულის უკმარისობის ან კორონარული არტერიების დაავადებისთვის დამახასიათებელი ნიშნების მქონე პირებში, ასევე, იმ კონტინგენტში, რომელიც მოიხმარს სუნიტინიბს.
ჰიპოთირეოზი	რეკომენდებულია TSH-ის ხშირი განსაზღვრა, თირეოტროპული ჰორმონის მატების შემთხვევაში, ლევოთიროქსინის დოზის, შესაბამისად, ცვლილებით.
ნეფროტოქსიკურობა	შრატის კრეატინინისა და შარდის საერთო ანალიზის (შარდში ცილის განსაზღვრასთან ერთად) პერიოდული მონიტორინგი
ჰემატოლოგიური ტოქსიკურობა	სისხლის საერთო ანალიზი/ფორმულით პერიოდული მონიტორინგი
პანკრეატიტი	ამილაზას პერიოდული განსაზღვრა
ტერატოგენურობა	თერაპიის დაწყებამდე ორსულობის გამორიცხვა და ეფექტიანი კონტრაცეფცია ფერტილური ასაკის ქალებსა და მამაკაცებში

ეკგ - ელექტროკარდიოგრაფია

პაციენტებს, რომლებიც იღებენ კინაზას ინჰიბიტორებს, აქვთ მრავალი შესაძლო ტოქსიკური ეფექტის განვითარების რისკი, რამაც შეიძლება, უარყოფითი გავლენა მოახდინოს მათი ცხოვრების ხარისხზე, ან შეიძლება, სასიკვდილოც კი აღმოჩნდეს; შესაბამისად, დიდი ყურადღებაა საჭირო, როგორც პაციენტების სწორად შესარჩევად ამ თერაპიისთვის, ისე, თერაპიის დაწყების შემდეგ, ტოქსიკურობის მონიტორინგისთვის (1044). ზოგიერთი ტოქსიკური მოვლენა (მაგ.: ძლიერი სისუსტე, დიარეა, გასტროინტესტინური სიმპტომები, კანისმხრივი ეფექტები) სიმპტომური და ადვილი ამოსაცნობია პაციენტთან კომუნიკაციის შედეგად. თუმცა, არსებობს სერიოზული ტოქსიკური ეფექტები, რომლებიც, როგორც წესი, მაშინვე არ ვლინდება სიმპტომურად (მაგ.: ჰეპატოტოქსიკურობა, გახანგრძლივებული QT ინტერვალი), და საჭიროებს აქტიურ სკრინინგს (ცხრილი 12).

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ჰიპერტენზიისა და ჰეპატოტოქსიკურობის მონიტორინგი და საჭიროების შემთხვევაში, მართვის დროული დაწყება. ასევე, მნიშვნელოვანია კარდიოტოქსიკურობის შესახებ ინფორმაციის ფლობა და მისი მონიტორინგი პაციენტის რისკის ფაქტორების, გამოყენებული აგენტებისა და ინდუცირებული სიმპტომების/ნიშნების მიხედვით. განსაკუთრებით აღსანიშნავია სუნიტინიბი, რომელიც იწვევს განდევნის ფრაქციის დაქვეითებას ნამკურნალები პაციენტების დაახლოებით 20%-ში (1047). მეტიც, კინაზას ინჰიბიტორებს შეუძლიათ QT ინტერვალის გახანგრძლივება, რის გამოც ფრთხილად უნდა შეირჩეს მასთან ერთად გამოყენებული წამლები და პერიოდულად უნდა ჩატარდეს ელექტროკარდიოგრაფია. ასევე, მნიშვნელოვანია, რომ კინაზას ინჰიბიტორების ნახევარდაშლის პერიოდი ხანგრძლივია; შედეგად, მძიმე ტოქსიკურო-

ბის შემთხვევაში, საჭიროა მათი გამოყენების სრულად შეწყვეტა გარკვეული პერიოდის განმავლობაში, რათა მედიკამენტის დონე დაქვეითდეს საჭირო დონემდე, რის შემდეგაც გაგრძელდება თერაპია უფრო დაბალი დოზებით. შრატის TSH-ის დონე ხშირად იმატებს კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიის დროს, ამის გამო საჭიროა მისი ხშირი შემოწმება, თერაპიის დაწყებისა და შეწყვეტის ჩათვლით, რომლის მიხედვითაც, საჭიროების შემთხვევაში მოხდება თირეოიდული ჰორმონებით თერაპიის ცვლილება.

[C45] სხვა, ახალი სამკურნალო საშუალებები

■ რეკომენდაცია 99

აგენტები, რომელთაც არ გააჩნიათ დამტკიცებული, DTC-ის საწინააღმდეგო ეფექტიანობა, უნდა გამოიყენებოდეს ძირითადად თერაპიული კლინიკური კვლევების ფარგლებში.

(ძლიერი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

მრავალი სხვადასხვა ახალი აგენტი გადის გამოცდას, როგორც პოტენციური თერაპიული საშუალება, პროგრესირებადი, მეტასტაზური, RAI-რეფრაქტერული DTC-ის სამკურნალოდ (1032,1048). თუმცა, ამ გაიდლაინების შექმნის პროცესში, მხოლოდ კინაზას ინჰიბიტორები წარმოადგენს შესაბამის კანდიდატს თერაპიული კლინიკური კვლევების ფარგლებს გარეთ გამოსაყენებლად. შემდგომი ტესტირებისთვის, განსაკუთრებული ინტერესის ობიექტს წარმოადგენს BRAF კინაზას ინჰიბიტორები, რადგან PTC ხშირად მოიცავს $BRAF^{V600E}$ მუტაციას და ამ ინჰიბიტორებმა უკვე აჩვენა ეფექტიანობა და დამტკიცდა მათი გამოყენება BRAF მუტაციის მქონე მელანომისთვის (1049-1051). MEK კინაზას და სხვა სასიგნალო გზების ინჰიბიტორები, ასევე, წარმოდგენს კვლევებისთვის განსაკუთრებულად საინტერესო ობიექტებს. დამატებით, იმედისმომცემია პირველადი შედეგები, RAI-რეფრაქტერული სიმსივნეების RAI-ის მიმართ „რესენსიტიზაციის" მიზნით, კინაზას ინჰიბიტორების გამოყენებისას (1052). თუმცა, დღეისთვის არსებული მონაცემებით, ამ ახალი მიდგომების გამოყენებას არ ენიჭება უპირატესობა VEGFR-მიმართული კინაზას ინჰიბიტორებთან შედარებით, იმ გამონაკლისით, როდესაც საქმე გვაქვს თერაპიულ კლინიკურ კვლევებთან, ან როდესაც ისინი გამოიყენება, როგორც „გადამრჩენი" თერაპიული საშუალებები, დაავადების პროგრესირებისას, VEGFR-მიმართული კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიის მიუხედავად.

[C46] ციტოტოქსიკური ქიმიოთერაპია

■ რეკომენდაცია 100

ციტოტოქსიკური ქიმიოთერპია შეიძლება, განიხილებოდეს RAI-რეფრაქტერული DTC-ის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ მეტასტაზური, სწრაფად პროგრესირებადი, სიმპტომური და/ან გარდაუვალი საფრთხის შემცველი დაავადება, რომელიც არ ემორჩილება სხვა თერაპიებს, კინაზას ინჰიბიტორების ჩათვლით. მონაცემები საკმაოდ მწირია, რომ რეკომენდაცია გაეწიოს კონკრეტულ ციტოტოქსიკურ საშუალებას. უპირატესობა ენიჭება მათ გამოყენებას თერაპიული კლინიკური კვლევების ფარგლებში.

(სუსტი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

მიუხედავად იმისა, რომ FDA-მ 1974 წელს დაამტკიცა დოქსორუბიცინი ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სამკურნალოდ, და მას გააჩნია გარკვეული სარგებელი ფარისებრი ჯირკვლის ანაპლასტიური კიბოს დროს, ციტოტოქსიკური ქიმიოთერაპიის გამოყენება RAI-რეფრაქტერული DTC-ისთვის იძლევა საკმაოდ არასაიმედო შედეგს (1038). თუმცა, ციტოტოქსიკურ ქიმიოთერაპიას შეიძლება, ჰქონდეს კონკრეტული დადებითი ეფექტი პაციენტებში, რომლებიც არ პასუხობენ კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპიას და შესაძლოა, ასევე, პაციენტების გარკვეულ ნაწილში, რომლებსაც აქვთ ფარისებრი ჯირკვლის დაბალდიფერენცირებული კიბო (1053). ამის შესახებ მონაცემები არასრული და შემთხვევით მიღებულია.

[C47] ძვალზე მოქმედი აგენტები

■ რეკომენდაცია 101

RAI-რეფრაქტერული DTC-ით გამოწვეული დიფუზური და/ან სიმპტომური, ძვლის მეტასტაზების მქონე პაციენტებში, უნდა განიხილებოდეს ბისფოსფონატებით ან დენოსუმაბით თერაპია, ან მონოთერაპიის სახით, ან სხვა, სისტემურ თერაპიებთან კომბინაციაში. თითოეული დოზის წინ საჭიროა, დავრწმუნდეთ, რომ პაციენტის თირკმლის ფუნქცია (ბისფოსფონატებით თერაპიის დაწყებამდე) და კალციუმის დონე (ბისფოსფონატებითა და დენოსუმაბით თერაპიის დაწყებამდე) დამაკმაყოფილებელია, ასევე, ამ თერაპიების პირველად გამოყენებამდე მნიშვნელოვანია პაციენტის კბილების მდგომარეობის შემოწმება.

(ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ძვლის მეტასტაზური დაავადება წარმოადგენს განსაკუთრებით რთულ კლინიკურ პრობლემას პაციენტებში, RAI-რეფრაქტერული DTC-ით, მითუმეტეს, იმის გათვალისწინებით, რომ ასეთ პაციენტებში ძვალში პირველი კერის აღმოჩენის შემდეგ, ჩონჩხისმხრივი მოვლენების სიხშირე ძალიან მაღალია (1054). პაციენტებისთვის, რომელთაც აღენიშნებათ ძვალში სახიფათო და/ან სიმპტომური დაზიანების კერები, რეკომენდებულია თერაპია და/ან ქირურგია და/ან თერმოაბლაცია. თუმცა, მრავალ პაციენტს აღენიშნება ძვლის მეტასტაზების დიფუზური პროგრესირება, რომელიც არ ემორჩილება მხოლოდ ადგილობრივ თერაპიებს. ასეთ პაციენტებში, შეიძლება, სარგებელის მომტანი იყოს სიმპტომური დაზიანების კერების ან გართულებების მაღალი რისკის მქონე დაზიანების კერების მკურნალობა ფოკალური თერაპიის მეშვეობით, სისტემური თერაპიის დაწყებამდე. სამწუხაროდ, როგორც აღმოჩნდა, კინაზას ინჰიბიტორების ეფექტიანობა გაცილებით დაბალია ძვალში მეტასტაზების კონტროლის მხრივ, სხვა, რბილი ქსოვილის (ფილტვი, ლიმფური კვანძები) მეტასტაზებთან შედარებით. კინაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობისას ძვალში მეტასტაზების პროგრესირება გრძელდება მაშინ, როცა რბილ ქსოვილებში არსებული მეტასტაზური დაავადება კონტროლს ემორჩილება.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

შესაბამისად, კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპია არ წარმოადგენს სანდო საშუალებას ძვლების დიფუზური მეტასტაზების კონტროლისთვის, RAI-რეფრაქტერული DTC-ის მქონე მრავალ პაციენტში. სხვა სოლიდური სიმსივნეების დროს, ძვალზე მიმართული თერაპიული საშუალებები, როგორიცაა ბისფოსფონატები (განსაკუთრებით ზოლედრონის მჟავა) და RANK ლიგანდისადმი მიმართული აგენტი დენოსუმაბი, იწვევენ ჩონჩხისმხრივი გვერდითი მოვლენების (მოტეხილობა, ტკივილი, ნევროლოგიური გართულებები) განვითარების გადავადებას და სიმპტომების შემსუბუქებას, და ეს აგენტები შეიძლება, იყოს სარგებელის მომტანი ძვლის დიფუზური მეტასტაზების მქონე პაციენტებისთვის (105,1056). ამ სამკურნალო საშუალებების სარგებელის განსაზღვრა სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეებში საშუალებას იძლევა, მოხდეს მათი განზოგადება და FDA-ის მიერ მათი გამოყენების დამტკიცება სოლიდური სიმსივნეების მიერ წარმოქმნილი ძვლის მეტასტაზებისთვის. ორმა, მცირე ზომის კვლევამ დაადგინა ბისფოსფონატების სარგებლიანობა ძვალში DTC-ის მეტასტაზების დროს (951,1057).

ბისფოსფონატებისა და RANK ლიგანდებზე მიმართული აგენტების ერთ-ერთი პოტენციური რისკია ჰიპოკალცემია, რომელიც შეიძლება, იყოს საკმაოდ მძიმე, რაც იწვევს კალციუმისა და D ვიტამინის შემცველი კვებითი დანამატების თერაპიაში ჩართვის საჭიროებას. მეტიც, ეს აგენტები საშუალო ხარისხით ზრდის პირის ღრუს შეუხორცებელი დაზიანებებისა და ყბის ოსტეონეკროზის რისკს, შესაბამისად, ამ თერაპიის კანდიდატებს უნდა ჩაუტარდეთ დენტალური/ორალური ქირურგიული შემოწმება მკურნალობის დაწყებამდე, რათა მოხდეს ამ რისკების მინიმუმამდე შემცირება (1055).

უკანასკნელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ დენოსუმაბი ისეთივე, ან უფრო მეტად ეფექტიანია ძვლებისმხრივი გვერდითი ეფექტების გადავადების მხრივ, რამდენიმე სოლიდური სიმსივნის დროს, ვიდრე ზოლედრონის მჟავა, ასევე, ყბის ოსტეონეკროზის რისკი იგივეა, ჰიპოკალცემიის ინციდენტობა უფრო მაღალი, ხოლო ნეფროტოქსიკურობა ნაკლები (1058). თუმცა, ჯერჯერობით არ არსებობს მონაცემები დენოსუმაბის თირეოიდ-სპეციფიკური ეფექტიანობის შესახებ. თუ პაციენტის თირკმლის ფუნქცია დარღვეულია, უპირატესობა ენიჭება RANK ლიგანდისადმი მიმართული აგენტის, დენოსუმაბის გამოყენებას, მის მიერ გამოწვეული თირკმლისმხრივი გვერდითი ეფექტების სიმწირიდან გამომდინარე, თუმცა, ორალური/ყბისმხრივი გვერდითი ეფექტების სიდიდე ისეთივეა, როგორიც ბისფოსფონატების შემთხვევაში.

ექსპერტების შეთანხმების მიხედვით, პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ პროგრესირებადი და/ან სიმპტომური ძვლის მეტასტაზები, საჭიროა ძვალზე მიმართული თერაპიის დაწყება, ხოლო უპირატესობა უნდა მიენიჭოს ბისფოსფონატების/ზოლედრონის მჟავას გამოყენებას (თუ ჩავთვლით, რომ კალციუმის დონე და თირკმლის ფუნქცია ნორმალურია). თერაპიის დაწყებამდე, ასეთ პაციენტებს უნდა ჩაუტარდეთ გამოკვლევა სტომატოლოგის/ორალური ქირურგის მიერ, დამატებით, საჭიროა კალციუმისა და D ვიტამინის დანამატების გამოყენება, ნებისმიერი, ძვალზე მიმართული თერაპიის დროს. ზოგადად, მიღებულია, რომ ზოლედრონის მჟავას გამოყენება ყოველ სამ თვეში ერთხელ (ყოველი თვის ნაცვლად), მართებული მიდგომაა დოზირების მხრივ, თუმცა, ამის საბოლოოდ გასარკვევად არ არსებობს რანდომიზებული კვლევების მონაცემები. ასევე, ექსპერტების შეთანხმებაა, რომ ძვალზე მიმართული თერაპია უნდა გამოიყენებოდეს ძვლის დიფუზური მეტასტაზების დროს, თუნდაც დაგეგმილი იყოს ან უკვე მიმდინარეობდეს კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპია.

სექცია D

[D1] მიმართულებები მომავალი კვლევებისთვის

[D2] მოლეკულური მარკერების ოპტიმიზაცია დიაგნოსტიკური, პროგნოზული და თერაპიული სამიზნეებისთვის

ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში, საგრძნობი პროგრესი მოხდა ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს გენეტიკური მექანიზმების გაგებასა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძებში კიბოს დიაგნოსტირებისთვის საჭირო მოლეკულური ტესტების შექმნაში. ეს პროცესი მიმდინარეობს დაჩქარებული ტემპით, რაც მოსალოდნელია, რომ გაგრძელდება მომავალშიც. კიბოს გენომური ატლასის (TCGA) და მრავალი სხვადასხვა კვლევითი ლაბორატორიის მუშაობის საფუძველზე შესაძლებელი გახდა მუტაციებისა და სხვა წამყვანი გენეტიკური დარღვევების იდენტიფიკაცია, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოების >90%-ში, რის შედეგადაც, ეს უკანასკნელი წარმოადგენს გენეტიკური თვალსაზრისით ერთ-ერთ ყველაზე კარგად შესწავლილ კიბოს (1059). TCGA ფოკუსირდება მხოლოდ PTC-ზე. მეტიც, შემდეგი თაობის სექვენსირების ტექნოლოგიების მეშვეობით შეიძლება, შესაძლებელი გახდეს ამ დარღვევების უმრავლესობის შესწავლა უჯრედების ისეთ მცირე რაოდენობაში, როგორიცაა FNA-ით მიღებული მასალა. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მუტაციური, სხვა გენეტიკური (გენის ექსპრესია, miRNA) და ეპიგენეტიკური მარკერების იდენტიფიკაციაში პროგრესის შედეგად, მოსალოდნელია, თირეოიდულ კვანძებში კიბოს აღმოჩენის სიზუსტის გაუმჯობესება, დღესდღეობით ხელმისაწვდომ ტესტებთან შედარებით. ასეთი პროგრესის გაგრძელების შემთხვევაში, მოსალოდნელია, რომ მომავალი მოლეკულური ტესტები შეძლებენ თირეოიდულ კვანძებში კიბოს განვითარების რისკის წინასწარ შეფასებას მაღალი სიზუსტით, რაც მნიშვნელოვნად შეამცირებს განუსაზღვრელი FNA ციტოლოგიის გაურკვევლობის ხარისხს. მეტიც, ვინაიდან ადამიანის დნმ-ის, შემდეგი თაობის სექვენსირების ფასი განაგრძობს კლებას და ანალიტიკური ხელსაწყოები უფრო და უფრო ეფექტიანი ხდება, მოსალოდნელია, რომ მოლეკულური ტესტირების ფასიც დაიკლებს, რაც შესაძლებელს გახდის ტესტირების ხარჯთეფექტიანად გამოყენებას.

მოსალოდნელია, რომ მოლეკულურ მარკერებს ექნებათ მნიშვნელოვანი გავლენა კიბოს პროგნოზირებაზე. მიუხედავად იმისა, რომ BRAF სტატუსი შეიძლება, განხილული იყოს, როგორც პაპილარული კიბოს შედარებით მგრძნობიარე მარკერი, მისი გამოყენება იზოლირებულად კიბოს პროგნოზირებისთვის არ შეიძლება. თუმცა, სიმსივნის ფართო გენოტიპირებით მიღებული უკანასკნელი მონაცემები აჩვენებს, რომ არსებობს რამდენიმე სპეციფიკური მოლეკულური ნიშანი (როგორიცაა რამდენიმე წამყვანი მუტაციის არსებობა, TP53 მუტაცია, TERT მუტაცია იზოლირებულად ან BRAF მუტაციასთან კომბინაციაში) მაღალდიფერენცირებული პაპილარული და ფოლიკულური კიბოების მცირე ნაწილში, და ისინი ასოცირებულია სიმსივნის უფრო აგრესიულ ქცევასთან. მოსალოდნელია, რომ ეს მოლეკულური ნიშნები შემდგომშიც დადასტურდება და, სავარაუდოდ, უფრო განვითარდება შემდგომ კვლევებში და შექმნის შესაძლებლობას, მოხდეს ისეთი, მაღალდიფერენცირებული თირეოიდული კიბოების უფრო სპეციფიკური დიაგნოსტიკა, რომლებსაც თან ახლავს სიმსივნის რეციდივის მაღალი რისკი და კიბოსთან დაკავშირებული სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი. მეტიც, კვლევებით შეიძლება, გაირკვეს, რა ინფორმაციის მიწოდება შუძლია ამ მონაცემებს თერაპიული გადაწყვეტილების მიღებისას (მაგ.: ქირურგიული ჩარევის მასშტაბი [საჭიროების შემთხვევაში], მულტი-კინაზური და სპეციფიკური კინაზას ინჰიბიტორებით თერაპია ან მათი კომბინაციური მკურნალობა). ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს პათოგენეზში ჩართული ახალი გენების მუტაციების/რეარანჟირების (როგორიცაა ALK და NTRK3) აღმოჩენა, სავარაუდოდ, შექმნის ახალ, ეფექტურ თერაპიულ სამიზნეებს. და ბოლოს, ჩამოყალიბების პროცესშია თერაპიული მიდგომების მეთოდები, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს დროს ხშირად მუტირებული გენების შემთხვევაში, მაგალითად, როგორიცაა RAS გენი, და მოსალოდნელია, რომ მომავალში მოხდება მათი კლინიკურ კვლევებში ჩართვა. ამ მოლეკულურ ნიშნებზე დაყრდნობით, ქირურგიული და პოსტოპერაციული მართვის ოპტიმალური მეთოდების შესამუშავებლად, საჭირო იქნება პროსპექტული, გრძელვადიანი, გამოსავალზე ორიენტირებული კვლევების, საუკეთესო შემთხვევაში, რანდომიზებული კლინიკური კვლევების ჩატარება. ასეთი კვლევების მეშვეობით შესაძლებელი იქნება პერსონალიზებული, მტკიცებულებაზე დამყარებული მოვლის სტრატეგიის შემუშავება ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებში, დაავადების მთელი მიმდინარეობის განმავლობაში.

[D3] DTC-ის პირველადი სიმსივნური წარმონაქმნების აქტიური მეთვალყურეობა

ჩვენი იაპონელი კოლეგების მიერ მოწოდებული მყარი მონაცემების მიხედვით, აქტიური მეთვალყურეობის ტაქტიკა პაპილარული მიკროკარცინომის დროს, წარმოადგენს დაუყოვნებელი ქირურგიული რეზექციის უსაფრთხო და ეფექტიან ალტერნატივას სწორად შერჩეულ პაციენტებში (143,49).

სამწუხაროდ, არ არის იდენტიფიცირებული რამე კლინიკური მახასიათებელი ან მოლეკულური ანომალია, რომლითაც შესაძლებელი იქნებოდა განგვესხვავებინა PTMC-ის მქონე, შედარებით მცირე ოდენობის ის პაციენტები, რომლებშიც მოსალოდნელია დაავადების, კლინიკურად მნიშვნელოვანი, პროგრესირება და პოპულაციის უდიდესი ნაწილი, რომლებსაც აღენიშნებათ უპრობლემო PTMC, რომელიც არ გამოიწვევს მნიშვნელოვანი დაავადების ჩამოყალიბებას. შესაბამისად, დამატებითი კვლევებია საჭირო იმისთის, რომ მოხდეს იმ სპეციფიკური რისკის ფაქტორების იდენტიფიკაცია, რომელთა გამოც უპირატესობა მიენიჭება ქირურგიულ რეზექციას, აქტიური დაკვირვების ტაქტიკასთან შედარებით.

მეტიც, საჭიროა დამატებითი კვლევების ჩატარება მართვის იმ მნიშვნელოვანი პრობლემების განსაზღვრისთვის, რომლებიც ჩნდება დინამიკაში აქტიური მეთვალყურეობის ტაქტიკის გამოყენებისას. ეს პრობლემური საკითხებია — ულტრაბგერითი შეფასების სიხ-

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

შირე მეთვალყურეობის პერიოდში, TSH-ის ოპტიმალური სამიზნე მაჩვენებელი, შრატის Tg-ის პოტენციური როლი დინამიკაში დაკვირვებისას, და ქირურგიული ჩარევის სპეციფიკური ჩვენებები (მაგ.: რა საზომი საშუალება უნდა იყოს გამოყენებული პირველადი სიმსივნის ზომაში ზრდის განსასაზღვრად, რა წარმოქმნის ლიმფური კვანძების კლინიკურად მნიშვნელოვან მეტასტაზებს). და ბოლოს, კვლევებს, რომლებიც სწავლობენ აქტიური მეთვალყურეობის ტაქტიკის შესახებ გადაწყვეტილების მიღებისა და პაციენტების, მათი ოჯახის წევრებისა და კლინიცისტების მხრიდან მისი მიმღებლობის პროცესს, ევალება, უკეთ გაარკვიოს მართვის ამ ახალი სტრატეგიის, იაპონიის გარეთ დანერგვის გზები.

[D4] რისკის გაუმჯობესებული სტრატიფიკაცია

მიუხედავად იმისა, რომ სტადიის განსაზღვრის AJCC/UICC TNM მეთოდი უზრუნველყოფს მნიშვნელოვანი ინფორმაციის მოწოდებას დაავადება სპეციფიკური სიკვდილობის შესახებ, საჭიროა კვლევები იმის განსასაზღვრად, შეუძლია თუ არა AJCC სისტემაში დამატებითი პროგნოზული სიდიდეების ჩართვას, მისი პროგნოზული შესაძლებლობების გაუმჯობესება. ეს სიდიდეები შეიძლება, იყოს — სპეციფიკური ჰისტოლოგია (მაღალდიფერენცირებული vs დაბალდიფერენცირებული კიბო), მოლეკულური პროფილი, შორეული მეტასტაზების ზომა და მდებარეობა (ფილტვის vs ძვლის vs ტვინის მეტასტაზები), მეტასტაზების ფუნქციური სტატუსი (RAI-ის vs ^{18}FDG-PET-ის ჩართვის უნარის მქონე მეტასტაზები), და საწყისი თერაპიის ეფექტიანობა (რეზექციის სისრულე; RAI-ის, გარეგანი სხივური თერაპიის ან სხვა სისტემური თერაპიების ეფექტიანობა).

მეტიც, საჭირო იქნება დამატებითი კვლევების ჩატარება იმის გასარკვევად, აქვს თუ არა რამე მნიშვნელოვანი სარგებელი ამ სპეციფიკური პროგნოზული სიდიდეების 2009 წლის საწყისი რისკის სტრატიფიკაციის სისტემაში დანერგვას.

ვინაიდან, თავდაპირველად, რისკის სტრატიფიკაციის სისტემები ოპტიმიზირდა და დამტკიცდა DTC-ის მქონე პაციენტებისთვის, ვისაც ჩატარებული ჰქონდათ ტოტალური თირეოიდექტომია და RAI-ით ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია ან ადიუვანტური თერაპია, საჭიროა დამატებითი კვლევების ჩატარება, საუკეთესო, ბიოქიმიურად არასრულყოფილი, სტრუქტურულად არასრულყოფილი და განუსაზღვრელი შედეგის დასახასიათებლად ისეთი პაციენტებისთვის, ვისაც ჩაუტარდა ტოტალური თორეოიდექტომია RAI-ით აბლაციის გარეშე ან ვისაც ჩაუტარდა სუბტოტალური თირეოიდექტომია (602). მეტიც, საჭიროა დამატებითი კვლევები იმისთვის, რომ განისაზღვროს რომელი გამომსახველობითი კვლევებია აუცილებელი სტრუქტურული დაავადების გამოსარიცხად, რათა პაციენტი კლასიფიცირდეს, როგორც თერაპიაზე ბიოქიმიურად არასრულყოფილი შედეგის მქონე (საწყის რისკზე, შრატის Tg-ის დონეზე, ნიშნებზე/სიმპტომებზე, ან სხვა გამომსახველობით კვლევებზე დაყრდნობით).

განსაკუთრებული კვლევითი ინტერესის კიდევ ერთი სფერო მოიცავს სპეციფიკური კლინიკური სიტუაციების იდენტიფიკაციას, რომლის დროსაც მოლეკულური შედეგები იქნება კლინიკურად მნიშვნელოვანი ინფორმაციის მომტანი, რომელიც სცდება სტადიის სტანდარტული კლინიკო-პათოლოგიური მეთოდით განსაზღვრის ფარგლებს. მოლეკულურ შედეგებს, რომლებიც უზრუნველყოფს ასეთ პროგნოზულ ინფორმაციას, ან გამოიყენება საწყისი/მიმდინარე მკურნალობის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში, აქვს დიდი პოტენციალი, საგრძნობლად შეცვალოს კლინიკური მართვის პროცესი.

[D5] DTC-ის მკურნალობის მეთოდების რისკებისა და სარგებლის შესახებ ცოდნის ამაღლება და ამ მეთოდების ოპტიმალური დანერგვა/გამოყენება

DTC-ის მკურნალობის მეთოდების (პირველი ოპერაცია ან რეციდივის გამო ჩატარებული მეორე ოპერაცია, RAI-ით აბლაცია/მკურნალობა და ლევოთიროქსინით TSH-ის სუპრესიული თერაპია) რისკებისა და სარგებელის უკეთ გასაგებად საჭიროა მეტი პროსპექტული, გრძელვადიან გამოსავალზე ორიენტირებული კვლევა, კერძოდ კი, რანდომიზებული კლინიკური კვლევები. მკურნალობის შედარებით იშვიათი გვერდითი ეფექტების შემთხვევაში კი, დამატებით, საჭიროა პროსპექტული, ობზერვაციული კვლევები. ვაისმანი და კოლეგები (633) ატარებენ პროსპექტულ, არარანდომიზებულ კვლევას იმის გასარკვევად, თუ დაბალი და საშუალო რისკის DTC-ის მქონე პაციენტებიდან, რომელს უნდა ჩაუტარდეს RAI-ით ნარჩენი ქსოვილის აბლაცია, პოსტოპერაციულ, სტიმულირებულ შრატის Tg-ის დონეზე დაყრდნობით. დინამიკაში უფრო ხანგრძლივი დაკვირვება და რანდომიზებული მულტიცენტრული კვლევებია საჭირო იმის განსასაზღვრად, თუ როგორ შეიძლება ამ, ხშირად გამოყენებადი ბიომარკერის დანერგვა დაბალი და საშუალო რისკის DTC-ის მქონე პაციენტების უმრავლესობასთან დაკავშირებით გადაწყვეტილების მიღების პროცესში. DTC-ის კვლევებში, ასევე, მნიშვნელოვანია ცხოვრების ხარისხისა და მასთან დაკავშირებული გამოსავლების (საჭიროების შემთხვევაში) შესახებ მონაცემების პროსპექტული შეგროვება. მონაცემების გაანალიზებისთვის (სისტემური გადახედვა, მეტა-ანალიზები და კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები) მტკიცებულებაზე დაფუძნებული მიდგომის გამოყენებამ შეიძლება, ასევე, შესაძლებელი გახადოს მტკიცებულებით გამყარებული კლინიკური პრაქტიკა. საჭიროა კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინების რეკომენდაციების გავრცელებისა და დანერგვის წინაშე არსებული ბარიერების დაძლევა. შესაძლებელია, საჭირო გახდეს მტკიცებულებაზე დაფუძნებული გაიდლაინების ოფიციალური ადაპტაცია, ადგილობრივი პრაქტიკის მიხედვით, რათა გაადვილდეს მათი პრაქტიკაში დანერგვა. ბოლო პერიოდში, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებისა და გადარჩენილების მიერ განსაკუთრებული ხაზი გაესვა პაციენტისთვის განკუთვნილი ლიტერატურის ნაკლებობას (1060,1061). მარტივ ენაზე დაწერილი საგანმანათლებლო მასალები, პაციენტებისთვის გადაწყვეტილების მიღების ხელშემწყობი საშუალებების ჩათვლით, იქნება სასარგებლო საშუალება დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მეთოდების შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში, ექიმის კონსულტაციასთან ერთად. გადაწყვეტილების მიღების დამხმარე და ხელშემწყობი საშუალებების გამოყენება ასოცირებულია პაციენტის სამედიცინო ცოდნის ამაღლებასთან და გადაწყვეტილების მიღების დროს

აზრთა სხვადასხვაობის შემცირებასთან, ზოგად ონკოლოგიაში (1062,1063), ხოლო უკანასკნელმა RCT-მა აჩვენა გადაწყვეტილების მიღების დამხმარე ან ხელშემწყობი საშუალებების გამოყენების სარგებლიანობა ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე, გადარჩენილი პაციენტების შემთხვევაში, რომლებიც არიან RAI-ით აბლაციის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების პროცესში (1064).

[D6] Tg-ისა და ანტი-Tg ანტისხეულების დონის განსაზღვრასთან დაკავშირებული საკითხები

დღევანდელი მეთოდოლოგიები, რომლებიც გამოიყენება Tg-ის და ანტი-Tg ანტისხეულების დონის განსაზღვრისთვის, საკმაოდ პრობლემურია მრავალმხრივ, რომელიც, იმედია, მომავალში გამოსწორდება. Tg-ის ტესტის შემთხვევაში ეს პრობლემებია: ანტი-Tg ან ჰეტეროფილური ანტისხეულების ზემოქმედება და სენსიტიურობისა და აღმოჩენის შეზღუდვების მიხედვით ცვალებადი შედეგების მქონე, სხვადასხვა მეთოდების კომბინაციის გამოყენება. ტესტების კალიბრაცია და სტანდარტიზება წარმატებული იქნება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ დაცული იქნება ერთი და იგივე, სერტიფიცირებული საკონტროლო სტანდარტი, რომელიც ამჟამად არის CRM-457. მაშინ, როცა შემუშავებულია უფრო „ულტრასენსიტიური" Tg ტესტები, უნდა გავარკვიოთ, რამდენადაა კლინიკურად მნიშვნელოვანი 0.2 ნგ/მლ-ზე ნაკლები Tg-ის დონის განსაზღვრა (სუპრესიის ან TSH-ით სტიმულაციის შემდეგ), როგორც ნარჩენი დაავადების ან პოტენციური გამოსავლის მაჩვენებელი. უკანასკნელ პერიოდში განვითარებული მას-სპექტრომეტრიული ტესტები იძლევა იმედის საფუძველს, მაგრამ ჯერ არ არის დამტიცებული (806). კონკურენტული იმუნური ტესტები არ წარმოადგენს ალტერნატიულ საშუალებას თავიანთი არაპროგნოზირებადობიდან გამომდინარე (771). რაც შეეხება ანტი-Tg ანტისხეულებს, საჭიროა მორეაგირე ანტისხეულების სხვადასხვა ეპიტოპების უკეთ დახასიათება, რათა უკეთ გავიგოთ მათი ეფექტების შესახებ სხვადასხვა შრატში, იმისთვის, რომ გაადვილდეს შედეგების ინტერპრეტაცია განსაზღვრადი Tg-ისთვის. გვჭირდება უკეთესი მეთოდების გამონახვა, ვიდრე Tg-ის მიახლოებითი მაჩვენებლის დადგენაა, ICMA-ისა და კონკურენტული იმუნური ტესტებით განსაზღვრული Tg-ის შედეგების შეფარდების მიხედვით (1065). ისეთმა ავტორიტეტულმა ინსტიტუციებმა, როგორიცაა, მაგალითად, კლინიკური ბიოქიმიის ეროვნული აკადემია, უნდა განსაზღვრონ კონკრეტული მეთოდოლოგია, ზოგადი რეკომენდაციების ნაცვლად. ჯერ კიდევ სანახავია, მომავლის სტანდარტი მოიცავს თუ არა მოდიფიცირებულ ICMA-ს, რადიოიმუნურ ანალიზს, ან სპექტომეტრიას.

[D7] ულტრასონოგრაფიაზე დაფიქსირებული, მეტასტაზური ადენოპათიის მართვა

გაუმჯობესებული ტექნოლოგიის, გაზრდილი მოხმარების, და ოპერატორების გამოცდილების ზრდის შედეგად, ულტრასონოგრაფიით შესაძლებელია კისრის მცირე მოცულობის, მეტასტაზური ლიმფური კვანძების იდენტიფიკაცია. პაციენტებში, კისრის ლიმფური კვანძების ნორმალური პრეოპერაციული სონოგრამით, კისრის პროფილაქტიკური, ლატერალური და ცენტრალური დისექციიდან მიღებული მასალის ქირურგიული ჰისტოპათოლოგიური დასკვნების გაანალიზების შედეგად აღმოჩნდა, რომ <1 სმ ზომის პაპილარული კარცინომის მქონე პაციენტების 90%-ს აღენიშნება VI დონის მეტასტაზური ლიმფური კვანძები, ხოლო 40%-ს — კისრის ლატერალური მეტასტაზური ლიმფური კვანძები (359,1066,1067). თუმცა, ამ დისექციების ჩატარების გარეშე, ასეთი პაციენტებისთვის კლინიკური ლოკო-რეგიონალურ რეციდივის სიხშირე განსხვავებულია. ამიტომ, გასაკვირი არ უნდა იყოს, რომ ხანგრძლივი მეთვალყურეობის დროს, ულტრასონოგრაფიამ შეძლოს მცირე მოცულობის მეტასტაზური დაავადების აღმოჩენა, რომელიც შეიძლება, წარმოადგენდეს რეზიდუალური კიბოს სტაბილურ რეზერვუარს. მეორე მხრივ, ლიმფური კვანძები, რომლებშიც ფართოდაა ინვაზირებული კიბო, ერთ დროს მხოლოდ მინიმალურად იყო ჩართული მეტასტაზურ პროცესში. ნამდვილი გამოწვევაა, ერთმანეთისგან განვასხვავოთ, დაბალი მოცულობის მეტასტაზური დაავადება, რომელიც პროგრესირებს, პოტენციური კლინიკური შედეგებით და დაავადება, რომელიც რჩება სტაბილური. დღემდე, ამ პრობლემას მხოლოდ ერთი კვლევა შეეხო და გამოსავალის პროგნოზირება ვერ მოხერხდა სონოგრაფიული, პათოლოგიური, დემოგრაფიული თუ მოლეკულური მახასიათებლების მიხედვით (849). ასევე, გაურკვეველია, უშუალოდ სიმსივნის ზრდა არის თუ არა გადარჩენის დაქვეითებული მაჩვენებლის მომასწავებელი. შესაბამისად, ობზერვაციულ კვლევებს, რომელიც იყენებს ულტრასონოგრაფიული კვლევის სტანდარტიზებულ პროტოკოლებს, პირველ რიგში, მოეთხოვება, განსაზღვროს ამ კლინიკური სიტუაციის მასშტაბი და, ასევე, განსაზღვროს დაავადების პროგრესირების პროგნოზული მაჩვენებლები. შედეგად, შესაძლებელი იქნება რანდომიზებული, კონტროლირებული ინტერვენციული კვლევების ჩატარება, რომელიც ფოკუსირდება შემდეგ საკითხებზე — გამოსავლის ცვლილება, როგორიცაა დამატებითი ლოკო-რეგიონული დაავადების ჩამოყალიბება, ასევე, შორეული მეტასტაზების გაჩენა ან დაავადება სპეციფიკური გადარჩენადობის მაჩვენებელი.

[D8] ახალი თერაპიები სისტემური RAI-რეფრაქტერული დაავადებისთვის

წლების განმავლობაში, მრავალი სხვადასხვა აგენტი გამოიყენებოდა პრეკლინიკურ (ვალპროის მჟავა, ტრიქოსტატინი, დეპსიპეპტიდი, 5-აზაციტიდინი, დარიშხანის ტრიოქსიდი) და კლინიკურ (რეტინოიდები, თიაზოლიდინდიონები) მოდელებში, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს უჯრედების რედიფერენციაციის მიზნით, მათში RAI-ის ჩართვის უნარის აღსადგენად. მაშინ, როცა ამ აგენტებს ჰქონდათ მხოლოდ შეზღუდული კლინიკური ეფექტიანობა, აღმოჩნდა, რომ MAP კინაზას გზის ონკოგენური აქტივაცია ასოცირებული იყო იოდის მეტაბოლიზმში ჩართული გენების down-რეგულაციასთან, რაც ნიშნავს რედიფერენციაციული თერაპიისადმი ალტერნატიული, მიზნობრივი მიდგომის განვითარების შესაძლებლობას. უკანასკნელ პერიოდში, ორი პრინციპის დამამტკიცებელი პილოტური კვლევით დადასტურდა, რომ MAP კინაზას გზის მიზნობრივ დაბლოკვას შეუძლია RAI-ის ჩართვის კლინიკურად მნიშვნელოვანი უნარის აღდგენა ფარისებრი ჯირკვლის, RAI-რეფრაქტერული კიბოს მქონე პაციენტების დიდ ნაწილში (1052,1068). პირველ კვლევაში, ერთი თვის განმავლობაში MEK ინჰიბიტორის, სელუმეტინიბის გამოყენებამ გაზარდა RAI-ის ჩართვა

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

იოდ-რეფრაქტერული კიბოს მქონე 20 პაციენტიდან 12-თან (1052). მეორე კვლევაში, BRAF ინჰიბიტორის, დაბრაბენიბის ერთი თვის განმავლობაში გამოყენების შედეგად მოხერხდა RAI-ის ჩართვის აღდგენა დიაგნოსტიკურ WBS-ზე, RAI-რეფრაქტორული 10 პაციენტიდან 6-ში, შედეგად კი სიმსივნის სტრუქტურული შემცირება დაფიქსირდა ორ პაციენტში, და შრატის Tg-ის დაქვეითება — ოთხში (1068).

RAI-რეფრაქტერული მეტასტაზური DTC-ისთვის სისტემური თერაპიული მიდგომების ჩამოყალიბების მცდელობები მოიცავს მრავალ სხვადასხვა მეთოდს. პირველ რიგში, საკითხავია, შესაძლებელია თუ არა, რომ კინაზას ინჰიბიტორები, რომლებსაც უკვე ნაჩვენები აქვთ კლინიკური აქტივობა DTC-ის დროს, უფრო ეფექტიან საშუალებებს წარმოადგენს, როგორც დამოუკიდებელი აგენტები. მაგალითად, იმ მონაცემებზე დაყრდნობით, რომლებიც აღწერს პაზოპანიბის მიღწეულ დონესა და DTC-ის დროს, კლინკურ პასუხს შორის არსებულ მტკიცე კორელაციას, და აჩვენებს პაზოპანიბის დონის ყველაზე დაბალი კვინტილის დროს, პაზოპანიბით თერაპიაზე პასუხის არარსებობას, ერთ-ერთი კლინიკური კვლევა ამჟამად სწავლობს, პაზოპანიბით თერაპიის ინდივიდუალიზაციის შესაძლებლობებს და პოტენციურ სარგებელს და მისი მიზანია წამლის სამიზნე დონის მიღწევა პაციენტების რაც შეიძლება დიდ ნაწილში, იმის იმედით, რომ გაიზრდება იმ პაციენტების რაოდენობა, ვისთანაც აღნიშნულ აგენტს ექნება სარგებელი (NCT01552356). სხვა კვლევა შეისწავლის პაზოპანიბის უწყვეტი და წყვეტილი დოზირების ეფექტს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოზე (NCT01813136).

რამდენიმე კვლევა შეისწავლის, თუ რამდენად შესაძლებელია რამდენიმე სამკურნალო აგენტის კომბინაციით თირეოიდული კიბოს გამოსავლის გაუმჯობესება, რაც, ზოგადად, ეფუძნება სინერგიული ურთიერთქმედებების იდენტიფიკაციას პრეკლინიკურ მოდელებში. მიუხედავად იმისა, რომ კომბინაციური კვლევების უმრავლესობა აფასებს მრავალი, მცირე მოლეკულური თერაპიული საშუალებების ერთად გამოყენების ეფექტებს, რამდენიმე მათგანი იყენებს კინაზას ინჰიბიტორებს RAI-სთან კომბინაციაში იმისთვის, რომ მოხდეს RAI-ის ჩართვისა და კლინიკური ეფექტიანობის გაძლიერება RAI-რეფრაქტერული დაავადების დროს. (მაგ.:NCT00970359). სხვა კვლევები ფოკუსირდება უფრო ახალ, არატრადიციულ თერაპიებზე, როგორიცაა შემუშავებული ვიროთერაპიული პრეპარატები (მაგ.:NCT01229865).

ალტერნატიულად, კვლევის სხვა, აქტიური სფერო მოიცავს მცდელობებს, მოხდეს თირეოიდული კიბოს დროს არსებული სპეციფიკური დარღვევების (მუტაციები, ტრანსლოკაცია) თერაპიულ სამიზნედ გამოყენება, რათა შესაძლებელი იყოს თერაპიის ინდივიდუალიზაცია და, შესაბამისად, გამოსავლის გაუმჯობესება; ერთ-ერთი ასეთი მაგალითია $BRAF^{V600E}$ ინჰიბიტორის, ვემურაფენიბის გამოყენება $BRAF^{V600E}$ მუტაციის მქონე PTC-ის დროს (NCT01286753), სხვა მრავალ დამატებით, მუტაცია-სპეციფიკურ კვლევებთან ერთად.

და ბოლოს, იმუნოთერაპია, იმუნური საკონტროლო წერტილების (checkpoint) ინჰიბიტორების ჩათვლით (მაგ.:PD-1/PD-L1), იძლევა საიმედო პროგნოზს სხვა კიბოების შემთხვევაშიც (1069-1071) და შესწავლის პროცესშია შორსწასული RAI-რეფრაქტერული თირეოიდული კიბოსთვის.

[D9] გადარჩენილების მოვლა

ამერიკის კიბოს საზოგადოების შეფასებით, 2015 წელს უნდა ყოფილიყო თირეოიდული კიბოს 62,450 შემთხვევა, ხოლო ამ მიზეზით დაღუპულთა რაოდენობა — მხოლოდ 1950 (www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-key-statistics).

SEER მონაცემთა ბაზის სტატისტიკის მიხედვით, მხოლოდ აშშ-ში 2015 წლისთვის ცხოვრობდა ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე 600,000 ადამიანი (seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html). მიუხედავად პაციენტების ასეთი დიდი რაოდენობისა, რომლებიც ცხოვრობენ ფარისებრი ჯირკვლის კიბოთი, მხოლოდ მცირე რაოდენობით ლიტერატურა არსებობს, რომელიც შეეხება ფარისებრი ჯირკვლის კიბოსგან გადარჩენილებს.

ამ საკითხის შესახებ არსებული ლიტერატურის უმრავლესობა ეხება მხოლოდ ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს საწინააღმდეგო თერაპიების მოკლე- და გრძელვადიან ეფექტებს: ქირურგია, RAI და თირეოიდული ჰორმონებით თერაპია მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. ძალიან მწირი ინფორმაციაა იმის შესახებ, თუ რა ზეგავლენა აქვს პაციენტზე თავად ამ დიაგნოზსა და ისეთ პერსისტენტულ დაავადებასთან ერთად ცხოვრებას, როგორიცაა ფარისებრი ჯირკვლის Tg-დადებითი, სკანირებაზე უარყოფითი კიბო. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოსგან გადარჩენილების დეტალური და სრული შესწავლა, სავარაუდოდ, მოითხოვს მაღალი ხარისხის კვლევებსა და გადარჩენილების საფუძვლიან გამოკითხვას, რაც მოიცავს გადარჩენილი პაციენტების რაც შეიძლება მეტ რაოდენობას. დამატებითი, ან როგორც შემდეგი ნაბიჯი, საჭიროა, ლიცენზირებული კვლევის ინსტრუმენტის შემუშავება და/ან გამოყენებაში ჩაშვება. ამ უკანასკნელის მეშვეობით მოხდება ცხოვრების ხარისხის რაოდენობრივი შეფასება, რაც ზუსტი სტატისტიკური ანალიზის შესაძლებლობას შექმნის და გამოააშკარავებს იმ სამიზნე სფეროებს, რომლებიც გააუმჯობესებს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოსგან გადარჩენილების ცხოვრების ხარისხს (1072). დამატებითი კვლევების ჩატარებაა საჭირო აქტიური მკურნალობის დროს და მის შემდეგ, პაციენტებისა და გადარჩენილების მოვლის საჭიროებებთან დაკავშირებით, რომელიც მოიცავს ისეთ პრობლემებს, როგორიცაა მკურნალობასთან ასოცირებული გვერდითი ეფექტების ამოცნობა და მართვა (1060,1061), ფსიქოსოციალური დისტრესი (1060,1061), მუდმივი სისუსტე (1073,1074), ფინანსური დარტყმა (12) და კიბოსთან დაკავშირებული შფოთვა (1075).

ცხრილი 13. ამერიკის ექიმთა კოლეგიის გაიდლაინების შეფასების სისტემის ინტერპრეტაცია (თერაპიული ჩარევისთვის)

რეკომენდაცია	რისკებისა და სარგებლის განმარტება	შედეგები
ძლიერი რეკომენდაცია	სარგებელი აშკარად გადაწონის ზიანს და პირიქით	**პაციენტები:** უმეტესობა ისურვებდა ჩარევას. მოითხოვს ახსნას, თუკი პაციენტს არ შეეთავაზება აღნიშნული მიდგომა **კლინიცისტები:** პაციენტების უმრავლესობამ უნდა მიიღოს შეთავაზებული ჩარევა **ჯანდაცვის პოლიტიკის განმსაზღვრელები:** რეკომენდაცია შეიძლება იყოს მიღებული, ძალიან ბევრ შემთხვევაში, როგორც სტანდარტული მიდგომა
სუსტი რეკომენდაცია	სარგებელი თითქმის დაბალანსებულია ზიანით	**პაციენტები:** ბევრი ისურვებდა ჩარევას, მაგრამ ზოგი პაციენტი სავარაუდოდ არა. გადაწყვეტილება შესაძლოა, ეყრდნობოდეს ინდივიდუალურ შემთხვევას **კლინიცისტები:** განსხვავებული გადაწყვეტილებები უნდა იყოს მიღებული გასხვავებული პაციენტებისთვის. გადაწყვეტილება უნდა ითვალისწინებდეს პაციენტის თავისებურებებს და კონკრეტულ შემთხვევას **ჯანდაცვის პოლიტიკის განმსაზღვრელები:** სტანდარტების შექმნა საჭიროებს გულდასმით გაანალიზებას და დაინტერესებული მხარეების ჩართულობას
რეკომენდაცია არ არის	ბალანსი სარგებელსა და რისკს შორის არ არის დადგენილი	მტკიცებულებებზე დაფუძნებული გადაწყვეტილების მიღება ვერ ხერხდება

ცხრილი 14. რეკომენდაციები, რომელიც ეფუძნება მტკიცებულებების სიძლიერეს (თერაპიული ჩარევისთვის)

რეკომენდაციები და მტკიცებულებების ხარისხი	მხარდამჭერი მტკიცებულებების აღწერა[a]	ინტერპრეტაცია
ძლიერი რეკომენდაცია		
მაღალი ხარისხის მტკიცებულება	რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევები მნიშვნელოვანი შეზღუდვების გარეშე და მრავალი მტკიცებულება ობზერვაციული კვლევებიდან	შესაძლებელია, გამოყენებულ იქნას პაციენტების უმრავლესობაში, უხშირეს შემთხვევაში, დაყოვნების გარეშე
საშუალო ხარისხის მტკიცებულება	რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევები მნიშვნელოვანი შეზღუდვებით ან ძლიერი მტკიცებულებები ობზერვაციული კვლევებიდან	შესაძლებელია, გამოყენებულ იქნას პაციენტების უმრავლესობაში, უხშირეს შემთხვევაში, დაყოვნების გარეშე
დაბალი ხარისხის მტკიცებულება	ობზერვაციული კვლევები/შემთხვევების კვლევები	შესაძლოა, შეიცვალოს, როდესაც უფრო მაღალი ხარისხის მტკიცებულებები გახდება ხელმისაწვდომი
სუსტი რეკომენდაცია		
მაღალი ხარისხის მტკიცებულება	რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევები მნიშვნელოვანი შეზღუდვების გარეშე და მრავალი მტკიცებულება ობზერვაციული კვლევებიდან	საუკეთესო მოქმედება შესაძლოა, განსხვავდებოდეს პაციენტის ინდივიდუალურ შემთხვევაზე ან ფასეულობებზე დაყრდნობით
საშუალო ხარისხის მტკიცებულება	რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევები მნიშვნელოვანი შეზღუდვებით ან მტკიცებულებები ობზერვაციული კვლევებიდან	საუკეთესო მოქმედება შესაძლოა, განსხვავდებოდეს პაციენტის შემთხვევაზე ან ფასეულობებზე დაყრდნობით
დაბალი ხარისხის მტკიცებულება	ობზერვაციული კვლევები/შემთხვევების კვლევები	სხვა ალტერნატიული ვარიანტი შესაძლოა, იყოს ანალოგიურად მიზანშეწონილი
არასაკმარისი მტკიცებულება	მტკიცებულებები არის კონფლიქტური, დაბალი ხარისხის, არასაკმარისი	მტკიცებულებები არასაკმარისია რეკომენდაციისთვის

[a] მხარდამჭერი მტკიცებულებების ეს აღწერა ეხება მკურნალობას, მკურნალობის სტრატეგიებს ან პრევენციულ კვლევებს. მხარდამჭერი მტკიცებულებების აღწერა განსხვავდებულია დიაგნოსტიკური კველევებისთვის.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

ცხრილი 15. ამერიკის თირეოიდული ასოციაციის (ATA) გაიდლაინის შეფასების (grading) სისტემის ინტერპრეტაცია დიაგნოსტიკური ტესტებისთვის

რეკომენდაცია	დიაგნოსტიკური ინფორმაციის სიზუსტე VS ტესტების შეზღუდვები და რისკები	შედეგები
ძლიერი რეკომენდაცია	დიაგნოსტიკური ტესტების შედეგების ცოდნა აშკარად გადაწონის ტესტების შეზღუდვებსა და რისკებს და პირიქით	**პაციენტები:** ზუსტი ტესტის არსებობის პირობებში, რომლის ჩატარებითაც სარგებელი მნიშვნელოვნად გადაწონის რისკებს/შეზღუდვებს, პაციენტის უმრავლესობას ენდომებოდა, რომ შეთავაზებოდა აღნიშნული კვლევის ჩატარება (შესაბამისი ახსნა-განმარტების შემდეგ). აუცილებლად მოითხოვს განმარტებას თუ ამ კვლევის ჩატარება არ შეეთავაზება პაციენტს. საპირისპიროდ, ტესტი, რომლის ჩატარების შემთხვევაში რისკები და შეზღუდვები გადაწონის სარგებელს, პაციენტების უმრავლესობას არც უნდა ჰქონდეს მოლოდინი, რომ ტესტის ჩატარება შეეთავაზება. **კლინიცისტები:** ზუსტი ტესტის არსებობის პირობებში, რომლის ჩატარებითაც სარგებელი მნიშვნელოვნად გადაწონის რისკებს/შეზღუდვებს, პაციენტის უმრავლესობას უნდა შეეთავაზოს აღნიშნული კვლევის ჩატარება (შესაბამისი ახსნა-განმარტების შემდეგ). ახსნა-განმარტება უნდა მოიცავდეს რისკების, სარგებლის, ტესტის შედეგების უზუსტობის შესახებ ინფორმაციის მიწოდებას (როგორც შესაძლებელია). საპირისპიროდ, ტესტი, რომლის რისკი და შეზღუდვა გადაწონის სარგებელს, პაციენტების უმრავლესობას არ უნდა შეეთავაზოს, ან თუ ტესტი განხილულია, ტესტის ჩატარების დასაბუთება, ყველა კონკრეტული სიტუაციისთვის უნდა იყოს ახსნილი. **ჯანდაცვის პოლიტიკის განმსაზღვრელები:** ზუსტი ტესტის არსებობის პირობებში, რომლის ჩატარებითაც სარგებელი მნიშვნელოვნად გადაწონის რისკებს/შეზღუდვებს, დიაგნოსტიკური ტესტის ხელმისაწვდომობა აუცილებლად უნდა იყოს ადაპტირებული ჯამრთელობის პოლიტიკის მიერ. ამის საპირისპიროდ, ტესტისთვის, რომლის რისკები და შეზღუდვები მნიშვნელოვნად გადაწონის სარგებელს, გარკვეული შეზღუდვების დაწესება შესაძლებელია, იყოს მიზანშეწონილი.
სუსტი რეკომენდაცია	დიაგნოსტიკური ტესტის შედეგების ცოდნა მჭიდროდ დაბალანსებულია ტესტის რისკებთან და შეზღუდვებთან	**პაციენტები:** უმრავლესობა ისურვებდა, რომ ყოფილიყო ინფორმირებული დიაგნოსტიკური ტესტის შესახებ, მაგრამ ზოგიერთს არ ენდომებოდა სერიოზულად განეხილა ტესტის ჩატარება. გადაწყვეტილება შესაძლოა, ეფუძნებოდეს ინდივიდუალურ შემთხვევებს (მაგ. დაავადების რისკი, თანმხლები დაავადებები და ა.შ), პრაქტიკულ გამოცდილებას, ტესტის ჩატარების ოსტატობას და სხვა შესაძლო ვარიანტების განხილვას. **კლინიცისტები:** განსხვავებული არჩევანი შეიძლება იყოს მართებული განსხვავებული პაციენტებისთვის და არჩევანი უნდა მოიცავდეს ტესტის რისკებს, სარგებელს და უზუსტობას, რომელიც დაკავშირებულია ტესტირებასთან (რამდენადაც შესაძლებელია), ისევე როგორც ტესტის შედეგებს. ტესტის ჩატარების გადაწყვეტილება უნდა მოიცავდეს პაციენტის ღირებულებების გათვალისწინებას, უპირატესობას, შესაძლებლობას და ინდივიდუალურ შემთხვევებს. განხილვა, რომ ტესტი შესაძლოა, იყოს, ან არ იყოს დამხმარე პაცენტის კონკრეტულ შემთხვევაში, შესაძლოა, იყოს ძალიან ფასეული ტესტის ჩატარების შესახებ გადაწყვეტილების მიღებაში. **ჯანდაცვის პოლიტიკის განმსაზღვრელები:** პოლიტიკური გადაწყვეტილება ტესტების ხელმისაწვდომობაზე საჭიროებს განხილვას და დაინტერესებული პირების ჩართულობას.
რეკომენდაცია არ არის	დიაგნოსტიკური ტესტის შედეგის ცოდნით მიღებული სარგებელი გაურკვეველია	გადაწყვეტილების მიღება ტესტის გამოყენების შესახებ სამეცნიერო კვლევებიდან მიღებულ მტკიცებულებებზე დაყრდნობით შეუძლებელია.

ცხრილი 15. ამერიკის თირეოიდული ასოციაციის (ATA) გაიდლაინის შეფასების (grading) სისტემის ინტერპრეტაცია დიაგნოსტიკური ტესტებისთვის

რეკომენდაცია	დიაგნოსტიკური ინფორმაციის სიზუსტე VS ტესტების შეზღუდვები და რისკები	შედეგები
ძლიერი რეკომენდაცია		
მაღალი ხარისხის მტკიცებულება	მტკიცებულებები ერთი ან მეტი კარგი დიზაინის მქონე, არარანდომიზირებული, ზუსტი დიაგნოსტიკური კვლევებიდან (მაგ., ობზერვაციული, ჯვარედინი, კოჰორტული) ან ობზერვაციული კლევების სისტემური შეფასება/მეტა ანალიზით (რომელშიც არ გვეპარება ეჭვი შიდა ვალიდურობაზე ან შედეგების განზოგადებაზე)	გულისხმობს, რომ ტესტი შეიძლება, შეეთავაზოს პაციენტების უმრავლესობას შემთხვევათა უმეტესობაში, დაყოვნების გარეშე
საშუალო ხარისხის მტკიცებულება	მტკიცებულებები არარანდომიზირებული ზუსტი დიაგნოსტიკური კვლევებიდან (ჯვარედინი ან კოჰორტული), ერთი ან მეტი სავარაუდო შეზღუდვით გამოწვეული მცირე ეჭვით შიდა ვალიდურიბაზე ან შედეგების განზოგადებაზე	გულისხმობს, რომ ტესტი შეიძლება, შეეთავაზოს პაციენტების უმრავლესობას შემთხვევათა უმეტესობაში, დაყოვნების გარეშე
დაბალი ხარისხის მტკიცებულება	მტკიცებულებები არარანდომიზირებული დიაგნოსტიკური სიზუსტის კვლევებიდან, ერთი ან მეტი მნიშვნელოვანი შეზღუდვით გამოწვეული სერიოზული ეჭვით შიდა ვალიდურიბაზე ან შედეგების განზოგადებაზე	გულისხმობს, რომ ტესტი შეიძლება, შეეთავაზოს პაციენტების უმრავლესობას შემთხვევათა უმეტესობაში, მაგრამ ტესტის გამოყენება შესაძლოა, შეიცვალოს მაშინ, როდესაც მაღალი ხარისხის მტკიცებულება გახდება ხელმისაწვდომი
სუსტი რეკომენდაცია		
მაღალი ხარისხის მტკიცებულება	მტკიცებულებები ერთი ან მეტი კარგი დიზაინის მქონე, არარანდომიზებული, ზუსტი დიაგნოსტიკური კვლევებიდან (მაგ., ობზერვაციული ჯვარედინი, კოჰორტული) ან ობზერვაციული კლევების სისტემური შეფასება/მეტა ანალიზით (რომელშიც არ გვეპარება ეჭვი შიდა ვალიდურობაზე ან შედეგების განზოგადებაზე)	დიაგნოსტიკური ტესტის განხილვის ხარისხი შესაძლოა, განსხვავდებოდეს შემთხვევისა და სოციალური სტატუსის მიხედვით
საშუალო ხარისხის მტკიცებულება	მტკიცებულებები არარანდომიზებული დიაგნოსტიკური სიზუსტის კვლევებიდან (ჯვარედინი ან კოჰორტული), ერთი ან მეტი სავარაუდო შეზღუდვით, რაც იწვევს მცირე ეჭვს შიდა ვალიდურიბაზე ან შედეგების განზოგადებაზე	დიაგნოსტიკური ტესტის განხილვის ხარისხი შესაძლოა, განსხვავდებოდეს ინდივიდუალურად პაციენტის/კლინიკური გამოცდილების, პაციენტის ფასეულობების ან სოციალური მდგომარეობის გათვალისწინებით
დაბალი ხარისხის მტკიცებულება	მტკიცებულებები არარანდომიზებული დიაგნოსტიკური სიზუსტის კვლევებიდან, ერთი ან მეტი მნიშვნელოვანი შეზღუდვით, გამოწვეული სერიოზული ეჭვით შიდა ვალიდურიბაზე ან შედეგების განზოგადებაზე	ალტერნატიული ვარიანტები ანალოგიურად მიზანშეწონილია
არასაკმარისი მტკიცებულება	მტკიცებულებები შესაძლოა, იყოს იმდენად დაბალი ხარისხის, კონფლიქტური და მცირე, (კვლევები არ იყოს ჩატარებული) და შეუძლებელი იყოს სამიზნე პოპულაციაზე მისი განზოგადება, რომ შეუძლებელია დასკვნის გამოტანა.	არასაკმარისი მტკიცებულებაა, რომ დიაგნოსტირებული ტესტი იყოს რეკომენებული, ან პირიქით

აღიარებები

სამუშაო ჯგუფს სურს, მადლობა გადაუხადოს მის ბობი სმითს, ATA-ის აღმასრულებელ დირექტორს და მის შარლინ კანოს, სამუშაო ჯგუფის ასისტენტს, მათი გამუდმებული დახმარებისა და მხარდაჭერისთვის, ისევე, როგორც მის ვიკი რაითს (კოლორადოს მედიცინის სკოლა, ენდოკრინოლოგიის განყოფილება), მისი დახმარებისთვის ხელნაწერის მომზადებისას. CAC-ის ცხოვრების ხარისხის სამუშაო ჯგუფის სახელით, მადლობას ვუხდით დოქტორ ჯოშუა კლოპერს (კოლორადოს მედიცინის სკოლა, ენდოკრინოლოგიის განყოფილება), გადარჩენილების მოვლის სექციაში [D9] დახმარებისთვის. ასევე, მადლობას ვუხდით დოქტორ ირვინ კლაინს (ჩრდილოეთ სანაპიროს საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, მანჰასეტი, ნიუ იორკი) მის მიერ მოწოდებული ინფორმაციისთვის, თირეოიდული ჰორმონებით ხანგრძლივი თერაპიის დროს TSH-ის სამიზნე მაჩვენებლების შესახებ (ცხრილი 10). გვსურს, მადლობა გადავუხადოთ ATA-ის წევრებს, რომლებმაც უპასუხეს ჩვენს გამოკითხვას გაიდლაინებისა და ხელნაწერების გადახედვისთვის მზადების პროცესში, ჟურნალისთვის გადაცემამდე და ThyCa-ის მმართველობას: თირეოიდული კიბოსგან გადარჩენილთა ასოციაცია, კორპორაცია და თირეოიდული კიბო — კანადა, რომლებმაც მოგვაწოდეს წერილობითი უკუკავშირი ჩვენი გამოკვლევის შესახებ. ეს გაიდლაინები დაფინანსდა ATA-ს მიერ, რაიმე კომერციული რესურსების გარეშე. პაციენტთა ორგანიზაციამ, ThyCa: ფარისებრი ჯირკვლის კიბოსგან გადარჩენილთა ორგანიზაცია Inc, გაიღო შეუზღუდავი საგანმანათლებლო გრანტი თირეოიდული კვანძებისა და ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს გაიდლაინების განვითარებისთვის. საბოლოო დოკუმენტი გადაიხედა და დამტკიცდა შემდეგი ჯგუფების მიერ: ამერიკის კლინიცისტ ენდოკრინოლოგთა ასოციაცია, ამერიკის ენდოკრინული ქირურგების ასოციაცია; ამერიკის თავისა და კისრის ასოციაცია; აზია-ოკეანიის თირეოიდული ასოციაცია (AOTA); ბირთვული მედიცინის ბრიტანული საზოგადოება; კანადის ოტოლარინგოლოგიის, თავის და კისრის ქირურგიის ასოციაცია; ენდოკრინული საზოგადოება; ავსტრალიის ენდოკრინული საზოგადოება; ევროპის თირეოიდული ასოციაცია; ენდოკრინული ქირურგების საერთაშორისო ასოციაცია; თავისა და კისრის ონკოლოგიის საზოგადოებების საერთაშორისო ფედერაცია; იაპონიის თირეოიდული ასოციაცია; ლათინური ამერიკის თიორეიდული საზოგადოება; ქირურგიული ონკოლოგიის საზოგადოება; უკრაინის ენდოკრინული ქირურგების ასოციაცია.

ყოველგვარი ეჭვის გამოსარიცხად:

ამ გაიდლაინების ფორმულირებისას, ჩვენი მიზანი და ამ გაიდლაინების მხარდაჭერისას, ATA-ის მთავარი მიზანია, რომ ამ დოკუმენტებმა დახმრება გაუწიოს კლინიცისტებს პაციენტების მართვაში და მიაწოდოს მათ, ჩვენი აზრით, უკანასკნელი, რაციონალური და ოპტიმალური სამედიცინო მომსახურების მეთოდები. გარკვეულ შემთხვევებში, აშკარაა, რომ რეკომენდებული მეთოდის გამოყენება საუკეთესოდ შეიძლება კონკრეტულ ცენტრებში, რომლებსაც გააჩნიათ სპეციფიკური გამოცდილება. და ბოლოს, ამ გაიდლაინების მიზანი არ არის ინდივიდუალური გადაწყვეტილების მიღების პროცესის, პაციენტისა და მისი ოჯახის სურვილების ან კლინიკური მსჯელობის ჩანაცვლება.

ინტერესთა კონფლიქტი

ეს გაიდლაინები დაფინანსდა ATA-ს მიერ, რაიმე კომერციული წყაროს მხრიდან დახმარების გარეშე. K.C.B., G.M.D., F.P., G.A.R., A.M.S., და K.S.-ს არ გააჩნიათ რაიმე კონკრეტული ფინანსური ან ურთიერთსაწინააღმდეგო ინტერესთა კონფლიქტი. B.R.H.-მა მიიღო გრანტი/კვლევის დაფინანსება Veracyte-სა და Genzyme-სგან, ისევე როგორც სპიკერის ერთჯერადი ჰონორარი Genzyme-სგან. E.K.A.-მა მიიღო კვლევის დაფინანსება Asuragen,Veracyte, და Novo Nordisk-სგან. ის ყოფილა NPS Pharmaceuticals-ის, Genzyme-ის, და Veracyte-ის კონსულტანტი, და, ასევე, Asuragen-ის სამეცნიერო მრჩეველი საბჭოს წევრი. S.J.M.-მა მიიღო გრანტი/კვლევის დაფინანსება Veracyte-ისა და Asuragen-სგან. ის იყო სამეცნიერო მრჩეველი კომიტეტის წევრი Asuragen-ისთვის, და CME სპიკერი Genzyme-ისთვის. Y.N. იყო Quest Diagnostics-ის კონსულტანტი. მის ინსტიტუტს, UPMC-ს, აქვს მომსახურების ხელშეკრულება CBLPath-თან, სხვადასხვა სიმსივნეებისთვის მოლეკულური ტესტირების ჩატარებაზე. M.S.-მა მიიღო გრანტი/კვლევის დაფინანსება Genzyme-ისგან, Bayer-ისგან, AstraZeneca-სგან, Exelixis-ისა და Eisai-სგან. ის იყო კონსულტანტი Genzyme-ისთვის, Bayer-ისთვის, AstraZeneca-სთვის, Exelixis-ისა და Eisai-სთვის. S.I.S.-მა მიიღო გრანტი/კვლევის დაფინანსება Genzyme-ისა და კიბოს ეროვნული ინსტიტუტისგან. ის არის კონსულტანტი Veracyte-სთვის, Exelixis-სთვის, Bayer-სთვის, AstraZeneca-სთვის, Eisai-სთვის, Genzyme-ისთვის, Novo Nordisk-ისა და Eli Lilly-სთვის. მან მიიღო ჰონორარი Onyx-ისგან, და მას აქვს ოფიდუციალური პასუხისმგებლობა, როგორც საერთაშორისო თირეოიდული ონკოლოგიის ჯგუფის თავმჯდომარეს. J.A.S-მა მიიღო სპიკერის ერთჯერადი ჰორნონარი Exelixis-ისგან და არის ATA-ის წევრი/წარმომადგენელი მონაცემთა მონიტორინგის საბჭოში მედულარული თირეოიდული კიბოს რეესტრისთვის, რომელიც შეიქმნა FDA-ის მოთხოვნით და დაფინანსდა Novo Nordisk-ის, AstraZeneca-ის, GlaxoSmithKline-ისა და Eli Lilly-ის მიერ. D.L.S-მა მიიღო გრანტი/კვლევის დაფინანსება Genzyme-ისგან, Novo Nordisk-ისგან, AstraZeneca-სგან, Bayer/Onyx-ისა და Veracyte-სგან. L.W. იყო კონსულტანტი Asuragen-ისთვის, Interpace Diagnostics-ისთვის, Eisai-სთვის და IBSA-სთვის. მას მიღებული აქვს სპიკერის ჰონორარი Genzyme-სგან.

E.K.A.-მა და R.M.T-მა მიიღეს კონსულტაციის ანაზღაურება აქციების სახით Veracyte-ში. ეს ინფორმაცია გადაიხედა და განხილული იქნა ეთიკის კომიტეტის მიერ და გადაიხედა ATA-ის საბჭოს მიერ. E.K.A.-სა და R.M.T-ს უარი ეთქვათ მოლეკულური მარკერების სექციის გადახედვასა და მონაწილეობაზე. მათ გაყიდეს აქციები ამ დოკუმენტის ჟურნალისთვის განსახილველად გადაცემამდე.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR 1968 The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Intern Med 69:537-540.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA 1977 The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 7:481-493.
3. Tan GH, Gharib H 1997 Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 126: 226-231.
4. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM 2009 Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest 39:699-706.
5. Hegedus L 2004 Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med 351:1764-1771.
6. Mandel SJ 2004 A 64-year-old woman with a thyroid nodule. JAMA 292:2632-2642.
7. Sherman SI 2003 Thyroid carcinoma. Lancet 361:501-511.
8. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A 2014 Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 64:9-29.
9. Davies L, Welch HG 2014 Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 140:317-322.
10. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte DB, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, Nocaudie M, Orgiazzi J, Schlumberger M, Wémeau JL, Cherie-Challine L, De Vathaire F 2004 Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. Eur J Endocrinol 150:133-139.
11. Brito JP, Al Nofal A, Montori V, Hay ID, Morris JC III 2015 The impact of subclinical disease and mechanism of detection on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in Olmsted County, Minnesota during 1935 through 2012. Thyroid 25:999-1007.
12. Aschebrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, Grogan RH 2013 The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 22:1252-1259.
13. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, McDougall IR, Ain KV, Dorfman SG 1996 Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. Arch Intern Med 156:2165-2172.
14. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S 2015 Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 25:716-759.
15. Lewis MH, Gohagan JK, Merenstein DJ 2007 The locality rule and the physician's dilemma: local medical practices vs the national standard of care. JAMA 297:2633-2637.
16. Harrison MB, Graham ID, van den Hoek J, Dogherty EJ, Carley ME, Angus V 2013 Guideline adaptation and implementation planning: a prospective observational study. Implement Sci 8:49-63.
17. Carlson RW, Larsen JK, McClure J, Fitzgerald CL, Venook AP, Benson AB III, Anderson BO 2014 International adaptations of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 12:643-648.
18. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P 2010 American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. Endocr Pract 16:468-475.
19. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard BG, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold K, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR 2014 Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 81 Suppl 1:1-122.
20. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, Russ G 2013 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. Eur Thyroid J 2:147-159.
21. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, Goldsmith SJ, Jadvar H, Marcus CS, Martin WH, Parker JA, Royal HD, Sarkar SD, Stabin M, Waxman AD 2012 The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ^{131}I 3.0. J Nucl Med 53:1633-1651.
22. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E 2008 Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35:1941-1959.
23. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Onoda N, Noguchi H, Yoshida A 2014 Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: a gradual move towards consensus between Japanese and Western practice in the management of thyroid carcinoma. World J Surg 38:2002-2010.
24. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM 2006 Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 16:109-142.
25. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM 2009 Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 19:1167-1214.
26. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P 2010 The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. Ann Intern Med 153:194-199.
27. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH 2008 Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 336:1106-1110.
28. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, Lang DM, Bossuyt P, Glasziou P, Helfand M, Ueffing E, Alonso-Coello P, Meerpohl J, Phillips B, Horvath AR, Bousquet J, Guyatt GH, Schunemann HJ 2009 Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. Allergy 64:1109-1116.
29. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC 2003 Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. Ann Intern Med 138:40-44.
30. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, James AH, McCullough LB, Menda Y, Paidas MJ, Royal HD, Tapson VF, Winer-Muram HT, Chervenak FA, Cody DD, McNitt-Gray MF, Stave CD, Tuttle BD 2011 An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. Am J Respir Crit Care Med 184: 1200-1208.
31. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM 2011 QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 155:529-536.
32. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ 2000 Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. Ann Intern Med 133:696-700.
33. Hagag P, Strauss S, Weiss M 1998 Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. Thyroid 8:989-995.
34. Charkes ND 2006 On the prevalence of familial non-medullary thyroid cancer in multiply affected kindreds. Thyroid 16:181-186.
35. Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, Busonero G, Brilli L, Pazaitou-Panayiotou K, Carli AF, Caruso G, Toti P, Capitani S, Pammolli A, Pacini F 2008 Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. Endocr Relat Cancer 15:1075-1081.
36. Moses W, Weng J, Kebebew E 2011 Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. Thyroid 21:367-371.
37. Ito Y, Kakudo K, Hirokawa M, Fukushima M, Yabuta T, Tomoda C, Inoue H, Kihara M, Higashiyama T, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Miyauchi A 2009 Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. Surgery 145:100-105.
38. Park YJ, Ahn HY, Choi HS, Kim KW, Park do J, Cho BY 2012 The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. Thyroid 22:356-362.
39. Mazeh H, Benavidez J, Poehls JL, Youngwirth L, Chen H, Sippel RS 2012 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 22:3-8.
40. Robenshtok E, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Shraga-Slutzky I, Weinstein R, Lazar L, Serov S, Singer J, Hirsch D, Shimon I, Benbassat C 2011 Clinical characteristics and outcome of familial nonmedullary thyroid

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.

cancer: a retrospective controlled study. Thyroid 21:43-48.
41. Richards ML 2010 Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. Thyroid 20:707-713.
42. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr 1997 Solid cancers after bone marrow transplantation. N Engl J Med 336:897-904.
43. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C, Shavrova E, Cherstvoy ED, Ivashkevitch Y, Kuchinskaya E, Schlumberger M, Ronga G, Filesi M, Pinchera A 1997 Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. J Clin Endocrinol Metab 82:3563-3569.
44. Gharib H, Papini E 2007 Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 36:707-35, vi.
45. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA 2006 Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. J Clin Endocrinol Metab 91:4295-4301.
46. Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H 2008 Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. J Clin Endocrinol Metab 93:809-814.
47. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H 2008 Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? J Surg Res 150:49-52.
48. Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, Griffin A, Shen WT, Duh QY, Clark OH, Kebebew E 2010 Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hürthle-cell neoplasms of the thyroid. Am J Surg 200:41-46.
49. Lee EK, Chung KW, Min HS, Kim TS, Kim TH, Ryu JS, Jung YS, Kim SK, Lee YJ 2012 Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules. J Korean Med Sci 27:1014-1018.
50. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F 2004 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 89:163-168.
51. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH 2001 Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. Thyroid 11:73-80.
52. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B 1997 Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. J Clin Endocrinol Metab 82:338-341.
53. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Torlontano M, Filetti S 2007 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 92:450-455.
54. Chambon G, Alovisetti C, Idoux-Louche C, Reynaud C, Rodier M, Guedj AM, Chapuis H, Lallemant JG, Lallemant B 2011 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 96:75-81.
55. Colombo C, Verga U, Mian C, Ferrero S, Perrino M, Vicentini L, Dazzi D, Opocher G, Pelizzo MR, Beck-Peccoz P, Fugazzola L 2012 Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 97: 905-913.
56. Karga H, Giagourta I, Papaioannou G, Doumouchtsis K, Polymeris A, Thanou S, Papamichael K, Zerva C 2011 Changes in risk factors and Tumor Node Metastasis stage of sporadic medullary thyroid carcinoma over 41 years, before and after the routine measurements of serum calcitonin. Metabolism 60:604-608.
57. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA 2008 Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. J Clin Endocrinol Metab 93: 2173-2180.
58. Gagel RF, Hoff AO, Cote GE 2005 Medullary thyroid carcinoma. In: Braverman L, Utiger R (eds) Werner and Ingbar's The Thyroid. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, pp 967-988.
59. Diazzi C, Madeo B, Taliani E, Zirilli L, Romano S, Granata AR, De Santis MC, Simoni M, Cioni K, Carani C, Rochira V 2013 The diagnostic value of calcitonin measurement in wash-out fluid from fine-needle aspiration of thyroid nodules in the diagnosis of medullary thyroid cancer. Endocr Pract 19:769-779.
60. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedus L 2012 Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. Thyroid 22:918-925.
61. Chen W, Parsons M, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A 2009 Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging. Nucl Med Commun 30:240-244.
62. Nishimori H, Tabah R, Hickeson M, How J 2011 Incidental thyroid "PETomas": clinical significance and novel description of the self-resolving variant of focal FDG-PET thyroid uptake. Can J Surg 54:83-88.
63. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL 1989 Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. Cancer 63:718-725.
64. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E 2002 Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 87: 4924-4927.
65. Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, Sellami D, Goldstein RB, Brasic N, Jin C, Kornak J 2013 Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. JAMA Intern Med 173:1788-1796.
66. Brito JP, Gionfriddo MR, Al NA, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, Callstrom M, Elraiyah TA, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Morris JC, Montori VM 2014 The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 99:1253-1263.
67. Langer JE, Agarwal R, Zhuang H, Huang SS, Mandel SJ 2011 Correlation of findings from iodine 123 scan and ultrasonography in the recommendation for thyroid fine-needle aspiration biopsy. Endocr Pract 17:699-706.
68. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A 1998 Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Thyroid 8:15-21.
69. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ 1998 Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. Thyroid 8:283-289.
70. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK 2011 Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. Radiology 260:892-899.
71. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH 2008 Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. Radiology 247:762-770.
72. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK 2010 Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? Radiology 255:260-269.
73. Salmaslioglu A, Erbil Y, Dural C, Issever H, Kapran Y, Ozarmagan S, Tezelman S 2008 Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. World J Surg 32:1948-1954.
74. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM 2002 Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab 87:1941-1946.
75. Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, Korukluoglu B, Ersoy PE, Aydin R, Ugras SN, Belenli OK, Cakir B 2009 Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. Endocrine 36:464-472.
76. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Gandossi E, Martino E, Cherubini L, Agosti B, Castellano M, Mattanza C, Rosei EA 2005 Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? Clin Endocrinol (Oxf) 63:689-693.
77. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK 2006 Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. J Clin Endocrinol Metab 91:3411-3417.
78. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY 2012 Diagnostic

performance of grayscale US and elastography in solid thyroid nodules. Radiology 262: 1002-1013.
79. Kim DS, Kim JH, Na DG, Park SH, Kim E, Chang KH, Sohn CH, Choi YH 2009 Sonographic features of follicular variant papillary thyroid carcinomas in comparison with conventional papillary thyroid carcinomas. J Ultrasound Med 28:1685-1692.
80. Park YJ, Kim JA, Son EJ, Youk JH, Kim EK, Kwak JY, Park CS 2014 Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy. Yonsei Med J 55:339-344.
81. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Agabiti Rosei E 2007 The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. QJM 100:29-35.
82. Jeh SK, Jung SL, Kim BS, Lee YS 2007 Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. Korean J Radiol 8:192-197.
83. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H 2005 The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. Cancer 103:2269-2273.
84. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, Shong YK 2004 Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. Clin Endocrinol (Oxf) 60: 21-28.
85. Henrichsen TL, Reading CC, Charboneau JW, Donovan DJ, Sebo TJ, Hay ID 2010 Cystic change in thyroid carcinoma: prevalence and estimated volume in 360 carcinomas. J Clin Ultrasound 38:361-366.
86. Lee MJ, Kim EK, Kwak JY, Kim MJ 2009 Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation. Thyroid 19: 341-346.
87. Kim DW, Lee EJ, In HS, Kim SJ 2010 Sonographic differentiation of partially cystic thyroid nodules: a prospective study. AJNR Am J Neuroradiol 31:1961-1966.
88. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, Yee J 2009 Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? AJR Am J Roentgenol 193:207-213.
89. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M 2009 An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. J Clin Endocrinol Metab 94: 1748-1751.
90. Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, Park WC, Lee YS, Choi JE, Lee JM, Kang MI, Cha BY, Son HY, Lee KW, Kang SK 2007 Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. Thyroid 17:461-466.
91. Shimura H, Haraguchi K, Hiejima Y, Fukunari N, Fujimoto Y, Katagiri M, Koyanagi N, Kurita T, Miyakawa M, Miyamoto Y, Suzuki N, Suzuki S, Kanbe M, Kato Y, Murakami T, Tohno E, Tsunoda-Shimizu H, Yamada K, Ueno E, Kobayashi K, Kobayashi T, Yokozawa T, Kitaoka M 2005 Distinct diagnostic criteria for ultrasonographic examination of papillary thyroid carcinoma: a multicenter study. Thyroid 15:251-258.
92. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L 2013 Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. Eur J Endocrinol 168:649-655.
93. Cheng SP, Lee JJ, Lin JL, Chuang SM, Chien MN, Liu CL 2013 Characterization of thyroid nodules using the proposed thyroid imaging reporting and data system (TIRADS). Head Neck 35:541-547.
94. Ito Y, Amino N, Yokozawa T, Ota H, Ohshita M, Murata N, Morita S, Kobayashi K, Miyauchi A 2007 Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. Thyroid 17:1269-1276.
95. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A 2014 Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid 24:27-34.
96. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay CH, Hermans J, van de Velde CJ 1990 The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. Arch Intern Med 150:113-116.
97. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P 2007 Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 92:2917-2922.
98. Azizi G, Keller J, Lewis M, Puett D, Rivenbark K, Malchoff C 2013 Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: a prospective study. Thyroid 23:734-740.
99. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ 2008 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 36:425-437.
100. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ 2010 The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. Am J Clin Pathol 134:343-344.
101. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC 2009 The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. Thyroid 19:1215-1223.
102. Luu MH, Fischer AH, Pisharodi L, Owens CL 2011 Improved preoperative definitive diagnosis of papillary thyroid carcinoma in FNAs prepared with both ThinPrep and conventional smears compared with FNAs prepared with ThinPrep alone. Cancer Cytopathol 119:68-73.
103. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW 2012 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol 56: 333-339.
104. Nayar R, Ivanovic M 2009 The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. Cancer 117: 195-202.
105. Ohori NP, Schoedel KE 2011 Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. Acta Cytol 55:492-498.
106. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, Diggans J, Friedman L, Kennedy GC, Kloos RT, Lanman RB, Mandel SJ, Sindy N, Steward DL, Zeiger MA, Haugen BR, Alexander EK 2013 A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. Ann Intern Med 159: 325-332.
107. Nishino M, Wang HH 2014 Should the thyroid AUS/FLUS category be further stratified by malignancy risk?Cancer Cytopathol 122:481-483.
108. Crothers BA, Henry MR, Firat P 2010 Nondiagnostic/unsatisfactory. In: Ali SZ, Cibas ES (eds) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Springer, pp 5-14.
109. Baloch ZW, Tam D, Langer J, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK 2000 Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. Diagn Cytopathol 23: 425-429.
110. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H 2001 Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 86:4089-4091.
111. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL, Massoll NA 2006 The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Thyroid 16:55-60.
112. Orija IB, Pineyro M, Biscotti C, Reddy SS, Hamrahian AH 2007 Value of repeating a nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy. Endocr Pract 13:735-742.
113. Wu HH, Rose C, Elsheikh TM 2012 The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: an experience of 1,382 cases in a community practice setting with the implication for risk of neoplasm and risk of malignancy. Diagn Cytopathol 40:399-403.
114. Layfield LJ, Abrams J, Cochand-Priollet B, Evans D, Gharib H, Greenspan F, Henry M, LiVolsi V, Merino M, Michael CW, Wang H, Wells SA 2008 Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol 36:442-448.
115. Singh RS, Wang HH 2011 Timing of repeat thyroid fine-needle aspiration in the management of thyroid nodules. Acta Cytol 55:544-548.
116. Lubitz CC, Nagarkatti SS, Faquin WC, Samir AE, Hassan MC, Barbesino G, Ross DS, Randolph GW, Gaz RD, Stephen AE, Hodin RA, Daniels GH, Parangi S 2012 Diagnostic yield of nondiagnostic thyroid nodules is not altered by timing of repeat biopsy. Thyroid 22: 590-594.
117. Choi YS, Hong SW, Kwak JY, Moon HJ, Kim EK 2012 Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules. Ann Surg Oncol 19: 2304-2309.
118. Moon HJ, Kwak JY, Choi YS, Kim EK 2012 How to manage thyroid nodules with two consecutive non-diagnostic results on ultrasonography-guided fine-needle aspiration. World J Surg 36:586-592.
119. Na DG, Kim JH, Sung JY, Baek JH, Jung KC, Lee H, Yoo H 2012 Core-needle

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

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 22:468-475.
120. Nam SY, Han BK, Ko EY, Kang SS, Hahn SY, Hwang JY, Nam MY, Kim JW, Chung JH, Oh YL, Shin JH 2010 BRAF^{V600E} mutation analysis of thyroid nodules needle aspirates in relation to their ultrasongraphic classification: a potential guide for selection of samples for molecular analysis. Thyroid 20:273-279.
121. Yip L, Nikiforova MN, Carty SE, Yim JH, Stang MT, Tublin MJ, LeBeau SO, Hodak SP, Ogilvie JB, Nikiforov YE 2009 Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associated with BRAF mutation. Surgery 146:1215-1223.
122. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busonero G, Toti P, Di SA, Caruso G, Carli AF, Brilli L, Montanaro A, Pacini F 2010 Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. J Clin Endocrinol Metab 95:1365-1369.
123. Renshaw AA, Pinnar N 2007 Comparison of thyroid fine-needle aspiration and core needle biopsy. Am J Clin Pathol 128:370-374.
124. Yeon JS, Baek JH, Lim HK, Ha EJ, Kim JK, Song DE, Kim TY, Lee JH 2013 Thyroid nodules with initially nondiagnostic cytologic results: the role of core-needle biopsy. Radiology 268:274-280.
125. Deleted.
126. Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J 1998 Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules. Am J Surg 175:133-136.
127. Deleted.
128. Cesur M, Corapcioglu D, Bulut S, Gursoy A, Yilmaz AE, Erdogan N, Kamel N 2006 Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules. Thyroid 16:555-561.
129. Chehade JM, Silverberg AB, Kim J, Case C, Mooradian AD 2001 Role of repeated fine-needle aspiration of thyroid nodules with benign cytologic features. Endocr Pract 7:237-243.
130. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H 2005 Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. Thyroid 15:274-278.
131. Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K 2007 Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. Thyroid 17:1061-1066.
132. Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskal N, Erdogan G 1998 Value of reaspirations in benign nodular thyroid disease. Thyroid 8:1087-1090.
133. Illouz F, Rodien P, Saint-Andre JP, Triau S, Laboureau-Soares S, Dubois S, Vielle B, Hamy A, Rohmer V 2007 Usefulness of repeated fine-needle cytology in the follow-up of non-operated thyroid nodules. Eur J Endocrinol 156:303-308.
134. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT 2007 Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. Ann Surg 246:714-720.
135. Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H 2009 Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. Arch Surg 144:649-655.
136. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H 2010 The false-negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules. Langenbecks Arch Surg 395:127-132.
137. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, Armstrong MJ, Le-Beau SO, Tublin ME, Sholosh B, Silbermann A, Ohori NP, Nikiforov YE, Hodak SP, Carty SE, Yip L 2014 Thyroid nodules (>/=4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? World J Surg 38:614-621.
138. Yoon JH, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK 2011 The diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and the sonographic differences between benign and malignant thyroid nodules 3 cm or larger. Thyroid 21:993-1000.
139. Porterfield JR Jr, Grant CS, Dean DS, Thompson GB, Farley DR, Richards ML, Reading CC, Charboneau JW, Vollrath BK, Sebo TJ 2008 Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. Surgery 144:963-968.
140. Nou E, Kwong N, Alexander LK, Cibas ES, Marqusee E, Alexander EK 2014 Determination of the optimal time interval for repeat evaluation after a benign thyroid nodule aspiration. J Clin Endocrinol Metab 99:510-516.
141. Mazzaferri EL 2007 Management of low-risk differentiated thyroid cancer. Endocr Pract 13:498-512.
142. Hay ID 2007 Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. Endocr Pract 13:521-533.
143. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y 2010 Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. World J Surg 34: 1222-1231.
144. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H 2011 Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. Ann Surg 254:653-660.
145. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH 2003 Papillary microcarcinoma of the thyroid—prognostic significance of lymph node metastasis and multi-focality. Cancer 98:31-40.
146. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR 2008 Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery 144:980-987.
147. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE 2008 Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. Eur J Endocrinol 159: 659-673.
148. Giordano D, Gradoni P, Oretti G, Molina E, Ferri T 2010 Treatment and prognostic factors of papillary thyroid microcarcinoma. Clin Otolaryngol 35:118-124.
149. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A 2010 An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. World J Surg 34: 28-35.
150. Niemeier LA, Kuffner AH, Song C, Carty SE, Hodak SP, Yip L, Ferris RL, Tseng GC, Seethala RR, LeBeau SO, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforov YE 2012 A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary micro-carcinoma. Cancer 118:2069-2077.
151. Roh JL, Kim JM, Park CI 2008 Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis. Ann Surg Oncol 15:2482-2486.
152. Lin KL, Wang OC, Zhang XH, Dai XX, Hu XQ, Qu JM 2010 The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma. Ann Surg Oncol 17:3294-3300.
153. Zheng X, Wei S, Han Y, Li Y, Yu Y, Yun X, Ren X, Gao M 2013 Papillary microcarcinoma of the thyroid: clinical characteristics and BRAF(V600E) mutational status of 977 cases. Ann Surg Oncol 20:2266-2273.
154. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, Celestino R, Almeida A, Salgado C, Eloy C, Castro P, Prazeres H, Lima J, Amaro T, Lobo C, Martins MJ, Moura M, Cavaco B, Leite V, Cameselle-Teijeiro JM, Carrilho F, Carvalheiro M, Maximo V, Sobrinho-Simoes M, Soares P 2014 TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 99:E754-E765.
155. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, Pai S, Bishop J 2014 BRAF^{V600E} and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. J Clin Oncol 32:2718-2726.
156. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE 2003 BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 88:5399-5404.
157. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, Janakiraman M, Solit D, Knauf JA, Tuttle RM, Ghossein RA, Fagin JA 2009 Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. Cancer Res 69:4885-4893.
158. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, De Marzo AM, Hammond ME, Hayes DF, Iafrate AJ, Kelley RK, Marcucci G, Ogino S, Pao W, Sgroi DC, Birkeland ML 2011 NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. J Natl Compr Canc Netw 9(Suppl 5):S1-S32.
159. Bernet V, Hupart KH, Parangi S, Woeber KA 2014 AACE/ACE disease state commentary: molecular diagnostic testing of thyroid nodules with indeterminate cytopathology. Endocr Pract 20:360-363.
160. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ III, Ganly I, Hodak SP, Kebebew E, Patel KN, Shaha A, Steward DL, Tufano RP, Wiseman SM, Carty SE; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee

2015 American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. Thyroid 25:760-768.
161. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M 2013 Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. Lancet 381:1058-1069.
162. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, FerrisRL, YipL, Seethala RR, TublinME, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN 2011 Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. J Clin Endocrinol Metab 96: 3390-3397.
163. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, Friedman L, Kloos RT, LiVolsi VA, Mandel SJ, Raab SS, Rosai J, Steward DL, Walsh PS, Wilde JI, Zeiger MA, Lanman RB, Haugen BR 2012 Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. N Engl J Med 367:705-715.
164. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, Palestini N, Ghigo E, Papotti M, Bussolati G, Martegani MP, Pantellini F, Carpi A, Giovagnoli MR, Monti S, Toscano V, Sciacchitano S, Pennelli GM, Mian C, Pelizzo MR, Rugge M, Troncone G, Palombini L, Chiappetta G, Botti G, Vecchione A, Bellocco R 2008 Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. Lancet Oncol 9:543-549.
165. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, Fagin JA, Falciglia M, Weber K, Nikiforova MN 2009 Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 94: 2092-2098.
166. Moses W, Weng J, Sansano I, Peng M, Khanafshar E, Ljung BM, Duh QY, Clark OH, Kebebew E 2010 Molecular testing for somatic mutations improves the accuracy of thyroid fine-needle aspiration biopsy. World J Surg 34:2589-2594.
167. Beaudenon-Huibregtse S, Alexander EK, Guttler RB, Hershman JM, Babu V, Blevins TC, Moore P, Andruss B, Labourier E 2014 Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cyto-pathologic diagnosis of thyroid nodules. Thyroid 24: 1479-1487.
168. Liu S, Gao A, Zhang B, Zhang Z, Zhao Y, Chen P, Ji M, Hou P, Shi B 2014 Assessment of molecular testing in fine-needle aspiration biopsy samples: an experience in a Chinese population. Exp Mol Pathol 97:292-297.
169. Nikiforov YE, Nikiforova MN 2011 Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol 7: 569-580.
170. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, Gooding WE, Hodak SP, LeBeau SO, Ohori NP, Seethala RR, Tublin ME, Yip L, Nikiforova MN 2014 Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. Cancer 120:3627-3634.
171. Alexander EK, Schorr M, Klopper J, Kim C, Sipos J, Nabhan F, Parker C, Steward DL, Mandel SJ, Haugen BR 2014 Multicenter clinical experience with the Afirma gene expression classifier. J Clin Endocrinol Metab 99: 119-125.
172. Harrell RM, Bimston DN 2014 Surgical utility of Afirma: effects of high cancer prevalence and oncocytic cell types in patients with indeterminate thyroid cytology. Endocr Pract 20:364-369.
173. McIver B, Castro MR, Morris JC, Bernet V, Smallridge R, Henry M, Kosok L, Reddi H 2014 An independent study of a gene expression classifier (Afirma) in the evaluation of cytologically indeterminate thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 99:4069-4077.
174. Marti JL, Avadhani V, Donatelli LA, Niyogi S, Wang B, Wong RJ, Shaha AR, Ghossein RA, Lin O, Morris LG, Ho AS 2015 Wide inter-institutional variation in performance of a molecular classifier for indeterminate thyroid nodules. Ann Surg Oncol 22:3996-4001.
175. Franco C, Martinez V, Allamand JP, Medina F, Glasinovic A, Osorio M, Schachter D 2009 Molecular markers in thyroid fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. Appl Immunohistochem Mol Morphol 17:211-215.
176. Fadda G, Rossi ED, Raffaelli M, Pontecorvi A, Sioletic S, Morassi F, Lombardi CP, Zannoni GF, Rindi G 2011 Follicular thyroid neoplasms can be classified as low-and high-risk according to HBME-1 and Galectin-3 expression on liquid-based fine-needle cytology. Eur J Endocrinol 165:447-453.
177. Lubitz CC, Fahey TJ III 2005 The differentiation of benign and malignant thyroid nodules. Adv Surg 39: 355-377.
178. Prasad NB, Somervell H, Tufano RP, Dackiw AP, Marohn MR, Califano JA, Wang Y, Westra WH, Clark DP, Umbricht CB, Libutti SK, Zeiger MA 2008 Identification of genes differentially expressed in benign versus malignant thyroid tumors. Clin Cancer Res 14:3327-3337.
179. Lappinga PJ, Kip NS, Jin L, Lloyd RV, Henry MR, Zhang J, Nassar A 2010 HMGA2 gene expression analysis performed on cytologic smears to distinguish benign from malignant thyroid nodules. Cancer Cytopathol 118:287-297.
180. Chen YT, Kitabayashi N, Zhou XK, Fahey TJ III, Scognamiglio T 2008 MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma. Mod Pathol 21:1139-1146.
181. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE 2008 MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. J Clin Endocrinol Metab 93:1600-1608.
182. Mazeh H, Mizrahi I, Halle D, Ilyayev N, Stojadinovic A, Trink B, Mitrani-Rosenbaum S, Roistacher M, Ariel I, Eid A, Freund HR, Nissan A 2011 Development of a microRNA-based molecular assay for the detection of papillary thyroid carcinoma in aspiration biopsy samples. Thyroid 21:111-118.
183. Shen R, Liyanarachchi S, Li W, Wakely PE Jr, Saji M, Huang J, Nagy R, Farrell T, Ringel MD, de la Chapelle A, Kloos RT, He H 2012 MicroRNA signature in thyroid fine needle aspiration cytology applied to “atypia of undetermined significance” cases. Thyroid 22:9-16.
184. Keutgen XM, Filicori F, Crowley MJ, Wang Y, Scognamiglio T, Hoda R, Buitrago D, Cooper D, Zeiger MA, Zarnegar R, Elemento O, Fahey TJ III 2012 A panel of four miRNAs accurately differentiates malignant from benign indeterminate thyroid lesions on fine needle aspiration. Clin Cancer Res 18:2032-2038.
185. Agretti P, Ferrarini E, Rago T, Candelieri A, De Marco G, Dimida A, Niccolai F, Molinaro A, Di Coscio G, Pinchera A, Vitti P, Tonacchera M 2012 MicroRNA expression profile helps to distinguish benign nodules from papillary thyroid carcinomas starting from cells of fine-needle aspiration. Eur J Endocrinol 167:393-400.
186. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganelli ML, Andruss B, Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S 2015 Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diag-nosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. J Clin Endocrinol Metab 100:2743-2750.
187. Milas M, Shin J, Gupta M, Novosel T, Nasr C, Brainard J, Mitchell J, Berber E, Siperstein A 2010 Circulating thyrotropin receptor mRNA as a novel marker of thyroid cancer: clinical applications learned from 1758 samples. Ann Surg 252:643-651.
188. McGovern MM, Benach MO, Wallenstein S, Desnick RJ, Keenlyside R 1999 Quality assurance in molecular genetic testing laboratories. JAMA 281:835-840.
189. McGovern MM, Elles R, Beretta I, Somerville MJ, Hoefler G, Keinanen M, Barton D, Carson N, Dequeker E, Brdicka R, Blazkova A, Ayme S, Schnieders B, Muller CR, Dalen V, Martinez AA, Kristoffersson U, Ozguc M, Mueller H, Boone J, Lubin IM, Sequeiros J, Taruscio D, Williamson B, Mainland L, Yoshikura H, Ronchi E 2007 Report of an international survey of molecular genetic testing laboratories. Community Genet 10:123-131.
190. Krane JF, Nayar R, Renshaw AA 2010 Atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance. In: Ali SZ, Cibas ES (eds) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Springer, pp 37-49.
191. Bongiovanni M, Crippa S, Baloch Z, Piana S, Spitale A, Pagni F, Mazzucchelli L, Di BC, Faquin W 2012 Comparison of 5-tiered and 6-tiered diagnostic systems for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study. Cancer Cytopathol 120:117-125.
192. Davidov T, Trooskin SZ, Shanker BA, Yip D, Eng O, Crystal J, Hu J, Chernyavsky VS, Deen MF, May M, Artymyshyn RL 2010 Routine second-opinion cyto-pathology review of thyroid fine needle aspiration biopsies reduces diagnostic thyroidectomy. Surgery 148: 1294-1299.
193. Baloch Z, LiVolsi VA, Jain P, Jain R, Aljada I, Mandel S, Langer JE, Gupta PK 2003 Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. Diagn Cytopathol 29:203-206.
194. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD Jr, Kim BW, Nose V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK 2007 Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. Cancer 111:508-516.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

195. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG 2007 Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. Cancer 111:306-315.
196. Vanderlaan PA, Marqusee E, Krane JF 2011 Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated fna be the preferred initial approach? Am J Clin Pathol 135:770-775.
197. Nasrollah N, Trimboli P, Rossi F, Amendola S, Guidobaldi L, Ventura C, Maglio R, Nigri G, Romanelli F, Valabrega S, Crescenzi A 2014 Patient's comfort with and tolerability of thyroid core needle biopsy. Endocrine 45:79-83.
198. Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, Han HS, Kim DL, Song KH, Lim SD, Kim WS, Paik NS 2011 Surgical results of thyroid nodules according to a management guideline based on the BRAF(V600E) mutation status. J Clin Endocrinol Metab 96:658-664.
199. Adeniran AJ, Hui P, Chhieng DC, Prasad ML, Schofield K, Theoharis C 2011 BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration specimens enhances the predictability of malignancy in thyroid follicular lesions of undetermined significance. Acta Cytol 55:570-575.
200. Lastra RR, Pramick MR, Crammer CJ, LiVolsi VA, Baloch ZW 2014 Implications of a suspicious afirma test result in thyroid fine-needle aspiration cytology: an institutional experience. Cancer Cytopathol 122:737-744.
201. Jeong SH, Hong HS, Lee EH, Cha JG, Park JS, Kwak JJ 2013 Outcome of thyroid nodules characterized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance and correlation with ultrasound features and BRAF(V600E) mutation analysis. AJR Am J Roentgenol 201:W854-W860.
202. Yoo WS, Choi HS, Cho SW, Moon JH, Kim KW, Park HJ, Park SY, Choi SI, Choi SH, Lim S, Yi KH, Park do J, Jang HC, Park YJ 2014 The role of ultrasound findings in the management of thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance. Clin Endocrinol (Oxf) 80:735-742.
203. Gweon HM, Son EJ, Youk JH, Kim JA 2013 Thyroid nodules with Bethesda system III cytology: can ultrasonography guide the next step? Ann Surg Oncol 20:3083-3088.
204. Kim DW, Lee EJ, Jung SJ, Ryu JH, Kim YM 2011 Role of sonographic diagnosis in managing Bethesda class III nodules. AJNR Am J Neuroradiol 32:2136-2141.
205. Rosario PW 2014 Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory. Thyroid 24:1115-1120.
206. Henry MR, DeMay RM, Berezowski K 2010 Follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm. In: Ali SZ, Cibas ES (eds) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Springer, pp 51-58.
207. Faquin WC, Michael CW, Renshaw AA 2010 Follicular neoplasm, Hürthle cell type/suspicious for a follicular neoplasm, Hürthle cell type. In: Ali SZ, Cibas ES (eds) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Springer, pp 59-73.
208. Gupta N, Dasyam AK, Carty SE, Nikiforova MN, Ohori NP, Armstrong M, Yip L, LeBeau SO, McCoy KL, Coyne C, Stang MT, Johnson J, Ferris RL, Seethala R, Nikiforov YE, Hodak SP 2013 RAS mutations in thyroid FNA specimens are highly predictive of predominantly low-risk follicular-pattern cancers. J Clin Endocrinol Metab 98:E914-E922.
209. Wang HH, Filie AC, Clark DP 2010 Suspicious for malignancy. In: Ali SZ, Cibas ES (eds) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Springer, pp 75-89.
210. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, Choi JR, Hong SW, Kim MJ, Son EJ 2009 The role of $BRAF^{V600E}$ mutation and ultrasonography for the surgical management of a thyroid nodule suspicious for papillary thyroid carcinoma on cytology. Ann Surg Oncol 16:3125-3131.
211. Adeniran AJ, Theoharis C, Hui P, Prasad ML, Hammers L, Carling T, Udelsman R, Chhieng DC 2011 Reflex BRAF testing in thyroid fine-needle aspiration biopsy with equivocal and positive interpretation: a prospective study. Thyroid 21:717-723.
212. Jara SM, Bhatnagar R, Guan H, Gocke CD, Ali SZ, Tufano RP 2014 Utility of BRAF mutation detection in fine-needle aspiration biopsy samples read as "suspicious for papillary thyroid carcinoma". Head Neck doi: 10.1002/hed.23829. [Epub ahead of print].
213. de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, Mudde AH, Bleeker-Rovers CP, Corstens FH, Oyen WJ 2006 ^{18}F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. J Nucl Med 47:770-775.
214. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Stettner H, Igerc I, Gomez I, Kumnig G, Lind P 2003 Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. Surgery 133:294-299.
215. Kim JM, Ryu JS, Kim TY, Kim WB, Kwon GY, Gong G, Moon DH, Kim SC, Hong SJ, Shong YK 2007 ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodules cytologically diagnosed as follicular neoplasm. J Clin Endocrinol Metab 92:1630-1634.
216. Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH, Soares J Jr, Chibana LK, Tomimori EK, de Camargo RY, Izaki M, Giorgi MC, Eluf-Neto J, Meneghetti JC, Pereira MA 2007 Role of ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 92:4485-4488.
217. Hales NW, Krempl GA, Medina JE 2008 Is there a role for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in cytologically indeterminate thyroid nodules? Am J Otolaryngol 29:113-118.
218. Traugott AL, Dehdashti F, Trinkaus K, Cohen M, Fialkowski E, Quayle F, Hussain H, Davila R, Ylagan L, Moley JF 2010 Exclusion of malignancy in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology after negative ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: interim analysis. World J Surg 34:1247-1253.
219. Smith RB, Robinson RA, Hoffman HT, Graham MM 2008 Preoperative FDG-PET imaging to assess the malignant potential of follicular neoplasms of the thyroid. Otolaryngol Head Neck Surg 138:101-106.
220. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Auperin A, Vielh P, Caillou B, Chami L, Lumbroso J, Travagli JP, Hartl D, Baudin E, Schlumberger M, Leboulleux S 2012 Is (18)F-fluorodeoxyglucose-PET/CT useful for the presurgical characterization of thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration cytology? Thyroid 22:165-172.
221. Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF 2011 The role of [^{18}F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. Cancer 117:4582-4594.
222. Wang N, Zhai H, Lu Y 2013 Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for the thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration biopsy? A meta-analysis of the literature. J Otolaryngol Head Neck Surg 42:38-45.
223. Vriens D, Adang EM, Netea-Maier RT, Smit JW, de Wilt JH, Oyen WJ, de Geus-Oei LF 2014 Cost-effectiveness of FDG-PET/CT for cytologically indeterminate thyroid nodules: a decision analytic approach. J Clin Endocrinol Metab 99:3263-3274.
224. Duren M, Yavuz N, Bukey Y, Ozyegin MA, Gundogdu S, Acbay O, Hatemi H, Uslu I, Onsel C, Aksoy F, Oz F, Unal G, Duren E 2000 Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated thyroid cancer: experience of an endocrine surgery center in an iodine-deficient region. World J Surg 24:1290-1294.
225. Stojadinovic A, Peoples GE, Libutti SK, Henry LR, Eberhardt J, Howard RS, Gur D, Elster EA, Nissan A 2009 Development of a clinical decision model for thyroid nodules. BMC Surg 9:12.
226. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB 1998 Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. Thyroid 8:377-383.
227. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, Johnson JE 2002 Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. Ann Surg 235:656-662.
228. Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, Weaver AL 1997 Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". Mayo Clin Proc 72:913-916.
229. Mehta RS, Carty SE, Ohori NP, Hodak SP, Coyne C, LeBeau SO, Tublin ME, Stang MT, Johnson JT, McCoy KL, Nikiforova MN, Nikiforov YE, Yip L 2013 Nodule size is an independent predictor of malignancy in mutation-negative nodules with follicular lesion of undetermined significance cytology. Surgery 154:730-736.
230. McCoy KL, Carty SE, Armstrong MJ, Seethala RR, Ohori NP, Kabaker AS, Stang MT, Hodak SP, Nikiforov YE, Yip L 2012 Intraoperative pathologic examination in the era of molecular testing for differentiated thyroid cancer. J Am Coll Surg 215:546-554.
231. Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, Yao L, Tufano RP 2013 Hemithy-

roidectomy: a meta-analysis of postoperative need for hormone replacement and complications. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 75:6-17.
232. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R 1998 The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. Ann Surg 228:320-330.
233. Loyo M, Tufano RP, Gourin CG 2013 National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. Laryngoscope 123:2056-2063.
234. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM 2012 Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. J Clin Endocrinol Metab 97:2243-2255.
235. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM 2013 Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. Thyroid 23:449-455.
236. Kwak JY, Koo H, Youk JH, Kim MJ, Moon HJ, Son EJ, Kim EK 2010 Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. Radiology 254:292-300.
237. Brauer VF, Eder P, Miehle K, Wiesner TD, Hasenclever H, Paschke R 2005 Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. Thyroid 15: 1169-1175.
238. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, Marqusee E 2003 Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. Ann Intern Med 138:315-318.
239. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, Crescenzi A, Nardi F, Fabbrini R, Pacella CM 1998 Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 83:780-783.
240. Erdogan MF, Gursoy A, Erdogan G 2006 Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area. Clin Endocrinol (Oxf) 65:767-771.
241. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, Puxeddu E, Torlontano M, Tumino S, Attard M, Lamartina L, Nicolucci A, Filetti S 2015 The natural history of benign thyroid nodules. JAMA 313: 926-935.
242. Rosario PW, Purisch S 2010 Ultrasonographic characteristics as a criterion for repeat cytology in benign thyroid nodules. Arq Bras Endocrinol Metabol 54: 52-55.
243. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL 1998 Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. J Clin Endocrinol Metab 83:3881-3885.
244. Wemeau JL, Caron P, Schvartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, Vlaeminck-Guillem V 2002 Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. J Clin Endocrinol Metab 87:4928-4934.
245. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC 2002 Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 87:4154-4159.
246. Yousef A, Clark J, Doi SA 2010 Thyroxine suppression therapy for benign, non-functioning solitary thyroid nodules: a quality-effects meta-analysis. Clin Med Res 8:150-158.
247. Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, Steward DL 2005 Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: meta-analysis of randomized trials. Otolaryngol Head Neck Surg 133:391-396.
248. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K 2011 Reduction of thyroid nodule volume by levothyr-oxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 96:2786-2795.
249. Puzziello A, Carrano M, Angrisani E, Marotta V, Faggiano A, Zeppa P, Vitale M 2014 Evolution of benign thyroid nodules under levothyroxine non-suppressive therapy. J Endocrinol Invest 37:1181-1186.
250. Bennedbaek FN, Hegedus L 2003 Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 88:5773-5777.
251. Valcavi R, Frasoldati A 2004 Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. Endocr Pract 10:269-275.
252. Antonelli A, Campatelli A, Di VA, Alberti B, Baldi V, Salvioni G, Fallahi P, Baschieri L 1994 Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in treatment of thyroid cysts. Clin Investig 72:971-974.
253. Verde G, Papini E, Pacella CM, Gallotti C, Delpiano S, Strada S, Fabbrini R, Bizzarri G, Rinaldi R, Panunzi C 1994 Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf) 41:719-724.
254. Chen AY, Bernet VJ, Carty SE, Davies TF, Ganly I, Inabnet WB III, Shaha AR 2014 American Thyroid Association statement on optimal surgical management of goiter. Thyroid 24:181-189.
255. Shin JJ, Caragacianu D, Randolph GW 2015 Impact of thyroid nodule size on prevalence and post-test probability of malignancy: a systematic review. Laryngoscope 125:263-272.
256. Marley EF, Oertel YC 1997 Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. Diagn Cytopathol 16:122-125.
257. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC 2002 The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. J Clin Endocrinol Metab 87:1010-1014.
258. Moosa M, Mazzaferri EL 1997 Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. J Clin Endocrinol Metab 82:2862-2866.
259. Rosen IB, Korman M, Walfish PG 1997 Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. Clin Obstet Gynecol 40:81-89.
260. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL 2012 Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 97: 2682-2692.
261. Karger S, Schotz S, Stumvoll M, Berger F, Fuhrer D 2010 Impact of pregnancy on prevalence of goitre and nodular thyroid disease in women living in a region of borderline sufficient iodine supply. Horm Metab Res 42: 137-142.
262. Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, Rapa I, Giorcelli J, Pellerito R, Volante M, Orlandi F 2014 Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. Eur J Endocrinol 170: 659-666.
263. Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D, Beck-Peccoz P, Fugazzola L 2010 Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. Eur J Endocrinol 162:145-151.
264. Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM 1995 Thyroid disorders of pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am 24:41-71.
265. Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T 1994 Coexistent thyroid cancer and pregnancy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 120:1191-1193.
266. Mazzaferri EL, Jhiang SM 1994 Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 97:418-428.
267. Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA 2009 Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. Arch Surg 144:399-406.
268. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS 2011 Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. Thyroid 21:125-134.
269. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR 1998 A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commetns]. Cancer 83:2638-2648.
270. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS 1993 Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery 114: 1050-1057.
271. Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL 2003 Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. Laryngoscope 113:2102-2107.
272. Wang TS, Dubner S, Sznyter LA, Heller KS 2004 Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 130:110-113.
273. Mazzaferri EL 1999 An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 9:421-427.
274. Mazzaferri EL 2000 Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. Endocr Pract 6:469-476.
275. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR III 1998 Thyrotropin suppression and disease pro-gression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. Thyroid 8:737-744.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

276. Lin JD, Chao TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY 1998 Use of radioactive iodine for thyroid remnant ablation in well-differentiated thyroid carcinoma to replace thyroid reoperation. Am J Clin Oncol 21:77-81.
277. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B 1997 A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. Cancer 79:2414-2423.
278. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR 2002 Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World J Surg 26:879-885.
279. Gourin CG, Tufano RP, Forastiere AA, Koch WM, Pawlik TM, Bristow RE 2010 Volume-based trends in thyroid surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 136:1191-1198.
280. Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW 2007 Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. Surgery 142:887-899.
281. Grebe SK, Hay ID 1996 Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. Surg Oncol Clin N Am 5:43-63.
282. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H 1994 Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. World J Surg 18:559-567.
283. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Kuma S, Kuma K, Miyauchi A 2003 An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid 13:381-387.
284. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ 1992 Papillary thyroid micro-carcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. Surgery 112:1139-1146.
285. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T 2002 Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. Surgery 131:249-256.
286. Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Ippolito A, Perrotti N, Vigneri R, Filetti S 1997 Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. J Clin Endocrinol Metab 82:1638-1641.
287. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, Lee TM, Irvin GL, III 2004 Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. Am Surg 70:576-580.
288. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T 1998 Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. Eur J Radiol 29:4-10.
289. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, Reading CC, Charboneau JW 2006 Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. Arch Surg 141:489-494.
290. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, Lee JE, Evans DB 2003 Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. Surgery 134:946-954.
291. O'Connell K, Yen TW, Quiroz F, Evans DB, Wang TS 2013 The utility of routine preoperative cervical ultrasonography in patients undergoing thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. Surgery 154:697-701.
292. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, Hartl DM, Lassau N, Baudin E, Schlumberger M 2007 Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 92:3590-3594.
293. Frasoldati A, Valcavi R 2004 Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. Endocr Pract 10:261-268.
294. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D 2006 Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. J Ultrasound Med 25:1531-1537.
295. Park JH, Lee YS, Kim BW, Chang HS, Park CS 2012 Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma. World J Surg 36:743-747.
296. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, Grebe SK 2007 Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. J Clin Endocrinol Metab 92: 4278-4281.
297. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R 2003 Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 97:90-96.
298. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S 2006 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 91:1364-1369.
299. Jeon MJ, Park JW, Han JM, Yim JH, Song DE, Gong G, Kim TY, Baek JH, Lee JH, Shong YK, Kim WB 2013 Serum antithyroglobulin antibodies interfere with thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of metastatic neck nodes in papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 98:153-160.
300. Chung J, Kim EK, Lim H, Son EJ, Yoon JH, Youk JH, Kim JA, Moon HJ, Kwak JY 2014 Optimal indication of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for detecting lateral metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. Head Neck 36:795-801.
301. Grani G, Fumarola A 2014 Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration wash-out: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. J Clin Endocrinol Metab 99:1970-1982.
302. Pak K, Suh S, Hong H, Cheon GJ, Hahn SK, Kang KW, Kim EE, Lee DS, Chung JK 2015 Diagnostic values of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration of lymph nodes in patients with thyroid cancer. Endocrine 49:70-77.
303. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A 1992 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 74:1401-1404.
304. Moon JH, Kim YI, Lim JA, Choi HS, Cho SW, Kim KW, Park HJ, Paeng JC, Park YJ, Yi KH, Park do J, Kim SE, Chung JK 2013 Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. J Clin Endocrinol Metab 98:1061-1068.
305. Giovanella L, Bongiovanni M, Trimboli P 2013 Diagnostic value of thyroglobulin assay in cervical lymph node fine-needle aspirations for metastatic differentiated thyroid cancer. Curr Opin Oncol 25:6-13.
306. Stephenson BM, Wheeler MH, Clark OH 1994 The role of total thyroidectomy in the management of differentiated thyroid cancer. Curr Opin Gen Surg 2:53-59.
307. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, Choi CG, Kim SJ 2008 Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. World J Surg 32: 1552-1558.
308. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK 2009 Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. AJR Am J Roentgenol 193:871-878.
309. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, Acar GO, Ecevit C, Mace A, Kamani D, Randolph GW 2014 Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. Head Neck 36:191-202.
310. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Choi JY, Kim HJ, Ko YH, Chung JH, Baek HJ 2006 Integrated ^{18}F-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) 65:402-407.
311. Kaplan SL, Mandel SJ, Muller R, Baloch ZW, Thaler ER, Loevner LA 2009 The role of MR imaging in detecting nodal disease in thyroidectomy patients with rising thyroglobulin levels. AJNR Am J Neuroradiol 30:608-612.
312. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shah JP 1995 Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. Am J Surg 170:467-470.
313. Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG 2008 Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. Thyroid 18:411-418.
314. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, Orloff LA, Randolph GW, Steward DL 2015 American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. Thyroid 25:3-14.
315. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, Marone MM, Maciel RM, Biscolla RP 2012 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. Thyroid 22:926-930.
316. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS 2005 Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 90:5566-5575.
317. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Ain KB, Brierley JD, Fein HG, Haugen BR, Jonklaas J, Magner J, Ross DS, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI; for the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group 2014 Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. Thyroid 24:35-42.
318. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C 2007 Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. Ann Surg 246:375-381.
319. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM 1988 Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? Surgery 104:954-962.
320. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR 1998 Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? Surgery 124:958-964.
321. Mazzaferri EL, Kloos RT 2001 Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 86: 1447-1463.
322. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Uruno T, Suzuki A, Magoshi S, Akaishi J, Masaki C, Kawano M, Suganuma N, Rino Y, Masuda M, Kameyama K, Takami H, Ito K 2014 Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. World J Surg 38:68-79.
323. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD 2011 Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. Head Neck 33:645-649.
324. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA 2010 Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 136:1055-1061.
325. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE 2005 Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low-or high-risk papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol 12:81-89.
326. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha A, Shah JP 2012 Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. Surgery 151:571-579.
327. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, Scheri R, Roman SA, Sosa JA 2014 Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. Ann Surg 260: 601-605.
328. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael TR 2011 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) 75:112-119.
329. Tuggle CT, Roman S, Udelsman R, Sosa JA 2011 Same-day thyroidectomy: a review of practice patterns and outcomes for 1,168 procedures in New York State. Ann Surg Oncol 18:1035-1040.
330. Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, Boudourakis L, Thomas DC, Udelsman R, Ann SJ 2008 Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? Surgery 144:869-877.
331. Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP 2013 The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. Surgery 154:1346-1352.
332. Duclos A, Peix JL, Colin C, Kraimps JL, Menegaux F, Pattou F, Sebag F, Touzet S, Bourdy S, Voirin N, Lifante JC 2012 Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: prospective cross sectional multicentre study. BMJ 344:d8041.
333. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E 2014 Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. Ann Surg Oncol 21:3844-3852.
334. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM 2010 Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. Surgery 148:1100-1106.
335. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM 2012 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 22:1144-1152.
336. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD 2005 The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. Am Surg 71:731-734.
337. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE 2008 The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Surgery 144:1070-1077.
338. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M 2005 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 90:5723-5729.
339. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A 2004 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 135:139-148.
340. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, Hyslop T, Roman SA, Sosa JA 2015 Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. J Clin Oncol 33: 2370-2375.
341. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA 2008 Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 134: 536-538.
342. Hwang HS, Orloff LA 2011 Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. Laryngoscope 121: 487-491.
343. Mulla M, Schulte KM 2012 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) 76:131-136.
344. Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Baudin E, Chami L, Schlumberger M, Travagli JP 2012 Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Ann Surg 255:777-783.
345. Popadich A, Levin O, Lee JC, Smooke-Praw S, Ro K, Fazel M, Arora A, Tolley NS, Palazzo F, Learoyd DL, Sidhu S, Delbridge L, Sywak M, Yeh MW 2011 A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. Surgery 150:1048-1057.
346. Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY 2012 Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol 19:60-67.
347. Wang TS, Evans DB, Fareau GG, Carroll T, Yen TW 2012 Effect of prophylactic central compartment neck dissection on serum thyroglobulin and recommendations for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer. Ann Surg Oncol 19:4217-4222.
348. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, Randolph GW, Stack BC Jr, Steward DL, Terris DJ, Thompson GB, Tufano RP, Tuttle RM, Udelsman R 2009 Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. Thyroid 19:1153-1158.
349. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS 2009 Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. Laryngoscope 119:1135-1139.
350. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lumbroso JD, Al Ghuzlan A, Chami L, Schlumberger M, Travagli JP 2009 Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radio-iodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 94:1162-1167.
351. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A 2014 Prophylactic central neck disection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg 399:155-163.
352. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, Mazumdar M, Fahey TJ III, Zarnegar R 2010 Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. Ann Surg Oncol 17:3287-3293.
353. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Nowak W 2013 Prophylactic central

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

neck dissection for papillary thyroid cancer. Br J Surg 100:410-418.
354. Hartl DM, Mamelle E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Schlumberger M 2013 Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. World J Surg 37:1951-1958.
355. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L 2006 Routine ipsilateral level VI lympha-denectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. Surgery 140:1000-1005.
356. Laird AM, Gauger PG, Miller BS, Doherty GM 2012 Evaluation of postoperative radioactive iodine scans in patients who underwent prophylactic central lymph node dissection. World J Surg 36:1268-1273.
357. Costa S, Giugliano G, Santoro L, Ywata De Carvalho A, Massaro MA, Gibelli B, De Fiori E, Grosso E, Ansarin M, Calabrese L 2009 Role of prophylactic central neck dissection in cN0 papillary thyroid cancer. Acta Otorhinolaryngol Ital 29:61-69.
358. Ryu IS, Song CI, Choi SH, Roh JL, Nam SY, Kim SY 2014 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 21:277-283.
359. Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL 2012 In papillary thyroid cancer, pre-operative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. Thyroid 22:347-355.
360. Yoo D, Ajmal S, Gowda S, Machan J, Monchik J, Mazzaglia P 2012 Level VI lymph node dissection does not decrease radioiodine uptake in patients undergoing radioiodine ablation for differentiated thyroid cancer. World J Surg 36:1255-1261.
361. Roh JL, Park JY, Park CI 2007 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 245:604-610.
362. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, De Cataldis A, Pasquali R, Ceroni AR 2007 Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. Otolaryngol Head Neck Surg 137:654-658.
363. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, Giustacchini P, Revelli L, Bellantone C, Lombardi CP 2012 Prospective evaluation of total thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. Surgery 152:957-964.
364. Viola D, Materazzi G, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Faviana P, Seccia V, Sensi E, Romei C, Piaggi P, Torregrossa L, Sellari-Franceschini S, Basolo F, Vitti P, Elisei R, Miccoli P 2015 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 100:1316-1324.
365. Lang BH, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY 2013 A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term loco-regional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. Thyroid 23:1087-1098.
366. Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA 2013 A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol 20:3477-3483.
367. Gyorki DE, Untch B, Tuttle RM, Shaha AR 2013 Prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid cancer: an assessment of the evidence. Ann Surg Oncol 20:2285-2289.
368. Haymart MR, Banerjee M, Stewart AK, Koenig RJ, Birkmeyer JD, Griggs JJ 2011 Use of radioactive iodine for thyroid cancer. JAMA 306:721-728.
369. Howell GM, Nikiforova MN, Carty SE, Armstrong MJ, Hodak SP, Stang MT, McCoy KL, Nikiforov YE, Yip L 2013 BRAF^{V600E} mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol 20:47-52.
370. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, Yip L, Mian C, Vianello F, Tuttle RM, Robenshtok E, Fagin JA, Puxeddu E, Fugazzola L, Czarniecka A, Jarzab B, O'Neill CJ, Sywak MS, Lam AK, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, Nakayama H, Tufano RP, Pai SI, Zeiger MA, Westra WH, Clark DP, Clifton-Bligh R, Sidransky D, Ladenson PW, Sykorova V 2013 Association between BRAF^{V600E} mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. JAMA 309:1493-1501.
371. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, Kim KW, Hahn SK, Youn YK, Kim KH, Cho BY, Park do J 2012 The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. Cancer 118:1764-1773.
372. Ito Y, Yoshida H, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A 2014 BRAF(V600E) mutation analysis in papillary thyroid carcinoma: is it useful for all patients? World J Surg 38:679-687.
373. Gouveia C, Can NT, Bostrom A, Grenert JP, van Zante A, Orloff LA 2013 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 139:1164-1170.
374. Dutenhefner SE, Marui S, Santos AB, de Lima EU, Inoue M, Neto JS, Shiang C, Fukushima JT, Cernea CR, Friguglietti CU 2013 BRAF: a tool in the decision to perform elective neck dissection? Thyroid 23:1541-1546.
375. Lee KC, Li C, Schneider EB, Wang Y, Somervell H, Krafft M, Umbricht CB, Zeiger MA 2012 Is BRAF mutation associated with lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer? Surgery 152: 977-983.
376. Xing M 2010 Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. Mol Cell Endocrinol 321: 86-93.
377. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, Yamamoto N 2008 Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography. World J Surg 32:2494-2502.
378. Ito Y, Miyauchi A 2007 Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits, and risks. World J Surg 31:905-915.
379. Gemsenjager E, Perren A, Seifert B, Schuler G, Schweizer I, Heitz PU 2003 Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. J Am Coll Surg 197:182-190.
380. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Sherman SI, Evans DB 2004 Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma. Surgery 136: 1183-1191.
381. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A 2004 Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. World J Surg 28:498-501.
382. Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, Alagol H 2003 Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg Oncol 29:747-749.
383. Tan MP, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough BH, Delbridge LW 2002 Impact of timing on completion thyroidectomy for thyroid cancer. Br J Surg 89:802-804.
384. Untch BR, Palmer FL, Ganly I, Patel SG, Michael TR, Shah JP, Shaha AA 2014 Oncologic outcomes after completion thyroidectomy for patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol 21: 1374-1378.
385. Barbesino G, Goldfarb M, Parangi S, Yang J, Ross DS, Daniels GH 2012 Thyroid lobe ablation with radioactive iodine as an alternative to completion thyroidectomy after hemithyroidectomy in patients with follicular thyroid carcinoma: long-term follow-up. Thyroid 22:369-376.
386. Santra A, Bal S, Mahargan S, Bal C 2011 Long-term outcome of lobar ablation versus completion thyroidectomy in differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun 32:52-58.
387. Giovanella L, Piccardo A, Paone G, Foppiani L, Treglia G, Ceriani L 2013 Thyroid lobe ablation with iodine-^{131}I in patients with differentiated thyroid carcinoma: a randomized comparison between 1.1 and 3.7 GBq activities. Nucl Med Commun 34:767-770.
388. O'Connor AM, Bennett CL, Stacey D, Barry M, Col NF, Eden KB, Entwistle VA, Fiset V, Holmes-Rovner M, Khangura S, Llewellyn-Thomas H, Rovner D 2009 Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev (3): CD001431.
389. Feldman-Stewart D, Capirci C, Brennenstuhl S, Tong C, Abacioglu U, Gawkowska-Suwinska M, van Gils F, Heyda A, Igdem S, Macias V, Grillo IM, Moynihan C, Pijls-Johannesma M, Parker C, Pimentel N, Wördehoff H 2011 Information for decision making by patients with early-stage prostate cancer: a comparison across 9 countries. Med Decis Making 31:754-766.
390. Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R 1996 Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. Lancet 348:383-386.
391. Weiss SM, Wengert PA Jr, Martinez EM, Sewall W, Kopp E 1996 Patient satisfaction with decision-making for breast cancer therapy. Ann Surg Oncol 3:285-289.
392. Street RL Jr, Voigt B 1997 Patient participation in deciding breast cancer treatment and subsequent quality of life. Med Decis Making 17:298-306.

393. Abdul-Sater L, Henry M, Majdan A, Mijovic T, Franklin JH, Brandt MG, Black MJ, Hier MP, Payne RJ 2011 What are thyroidectomy patients really concerned about?Otolaryngol Head Neck Surg 144:685-690.
394. Husson O, Haak HR, Oranje WA, Mols F, Reemst PH, van de Poll-Franse LV 2011 Health-related quality of life among thyroid cancer survivors: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf) 75:544-554.
395. Stojadinovic A, Shaha AR, Orlikoff RF, Nissan A, Kornak MF, Singh B, Boyle JO, Shah JP, Brennan MF, Kraus DH 2002 Prospective functional voice assessment in patients undergoing thyroid surgery. Ann Surg 236: 823-832.
396. Soylu L, Ozbas S, Uslu HY, Kocak S 2007 The evaluation of the causes of subjective voice disturbances after thyroid surgery. Am J Surg 194:317-322.
397. Wilson JA, Deary IJ, Millar A, Mackenzie K 2002 The quality of life impact of dysphonia. Clin Otolaryngol Allied Sci 27:179-182.
398. Jones SM, Carding PN, Drinnan MJ 2006 Exploring the relationship between severity of dysphonia and voice-related quality of life. Clin Otolaryngol 31:411-417.
399. Munch S, deKryger L 2001 A piece of my mind. Moral wounds: complicated complications. JAMA 285:1131-1132.
400. Cohen SM, Kim J, Roy N, Asche C, Courey M 2012 Prevalence and causes of dysphonia in a large treatment-seeking population. Laryngoscope 122:343-348.
401. Singer MC, Iverson KC, Terris DJ 2012 Thyroidectomy-related malpractice claims. Otolaryngol Head Neck Surg 146:358-361.
402. Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, Rosenfeld RM, Angelos P, Barkmeier-Kraemer J, Benninger MS, Blumin JH, Dennis G, Hanks J, Haymart MR, Kloos RT, Seals B, Schreibstein JM, Thomas MA, Waddington C, Warren B, Robertson PJ 2013 Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 148: S1-37.
403. Farrag TY, Samlan RA, Lin FR, Tufano RP 2006 The utility of evaluating true vocal fold motion before thyroid surgery. Laryngoscope 116:235-238.
404. Roh JL, Yoon YH, Park CI 2009 Recurrent laryngeal nerve paralysis in patients with papillary thyroid carcinomas: evaluation and management of resulting vocal dysfunction. Am J Surg 197:459-465.
405. Randolph GW, Kamani D 2006 The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. Surgery 139: 357-362.
406. Eadie TL, Kapsner M, Rosenzweig J, Waugh P, Hillel A, Merati A 2010 The role of experience on judgments of dysphonia. J Voice 24:564-573.
407. Rowe-Jones JM, Rosswick RP, Leighton SE 1993 Benign thyroid disease and vocal cord palsy. Ann R Coll Surg Engl 75:241-244.
408. Shin JJ, Grillo HC, Mathisen D, Katlic MR, Zurakowski D, Kamani D, Randolph GW 2011 The surgical management of goiter: Part I. Preoperative evaluation. Laryngoscope 121:60-67.
409. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, Wallin G, Lausen I 2008 Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. Langenbecks Arch Surg 393:667-673.
410. Green KM, de Carpentier JP 1999 Are pre-operative vocal fold checks necessary? J Laryngol Otol 113:642-644.
411. Cheng SP, Lee JJ, Liu TP, Lee KS, Liu CL 2012 Pre-operative ultrasonography assessment of vocal cord movement during thyroid and parathyroid surgery. World J Surg 36:2509-2515.
412. Terris DJ, Snyder S, Carneiro-Pla D, Inabnet WB III, Kandil E, Orloff L, Shindo M, Tufano RP, Tuttle RM, Urken M, Yeh MW 2013 American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy. Thyroid 23: 1193-1202.
413. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, Grond S, Muhlig HP, Richter C, Voss J, Thomusch O, Lippert H, Gastinger I, Brauckhoff M, Gimm O 2004 Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. Surgery 136:1310-1322.
414. Shindo ML, Caruana S, Kandil E, McCaffrey JC, Orloff L, Porterfield JR, Randolph G, Shaha A, Shin J, Terris D 2014 Management of invasive well-differentiated thyroid cancer an American Head and Neck Society consensus statement. Head Neck 36:1379-1390.
415. Falk SA, McCaffrey TV 1995 Management of the recurrent laryngeal nerve in suspected and proven thyroid cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 113:42-48.
416. Jatzko GR, Lisborg PH, Muller MG, Wette VM 1994 Recurrent nerve palsy after thyroid operations—principal nerve identification and a literature review. Surgery 115:139-144.
417. Lo CY, Kwok KF, Yuen PW 2000 A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. Arch Surg 135:204-207.
418. Curran AJ, Smyth D, Sheehan SJ, Joyce W, Hayes DB, Walsh MA 1997 Recurrent laryngeal nerve dysfunction following carotid endarterectomy. J R Coll Surg Edinb 42:168-170.
419. Rosenthal LH, Benninger MS, Deeb RH 2007 Vocal fold immobility: a longitudinal analysis of etiology over 20 years. Laryngoscope 117:1864-1870.
420. Kriskovich MD, Apfelbaum RI, Haller JR 2000 Vocal fold paralysis after anterior cervical spine surgery: incidence, mechanism, and prevention of injury. Laryngoscope 110:1467-1473.
421. Benninger MS, Crumley RL, Ford CN, Gould WJ, Hanson DG, Ossoff RH, Sataloff RT 1994 Evaluation and treatment of the unilateral paralyzed vocal fold. Otolaryngol Head Neck Surg 111:497-508.
422. Grundfast KM, Harley E 1989 Vocal cord paralysis. Otolaryngol Clin North Am 22:569-597.
423. Hermann M, Alk G, Roka R, Glaser K, Freissmuth M 2002 Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign thyroid diseases: effect of nerve dissection and impact of individual surgeon in more than 27,000 nerves at risk. Ann Surg 235:261-268.
424. Randolph GW, Dralle H, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, Brauckhoff M, Carnaille B, Cherenko S, Chiang FY, Dionigi G, Finck C, Hartl D, Kamani D, Lorenz K, Miccolli P, Mihai R, Miyauchi A, Orloff L, Perrier N, Poveda MD, Romanchishen A, Serpell J, Sitges-Serra A, Sloan T, Van SS, Snyder S, Takami H, Volpi E, Woodson G 2011 Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. Laryngoscope 121(Suppl 1):S1-S16.
425. Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A 2014 Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. J Surg Res 188:152-161.
426. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Honowska A, Nowak W 2012 Randomized controlled trial of visualization versus neuromonitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. World J Surg 36:1340-1347.
427. Chan WF, Lang BH, Lo CY 2006 The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk. Surgery 140:866-872.
428. Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, Frilling A, Goretzki PE, Hermann MM, Kussmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram J, Schabram P, Scheuba C, Simon D, Steinmuller T, Trupka AW, Wahl RA, Zielke A, Bockisch A, Karges W, Luster M, Schmid KW 2011 German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. Langenbecks Arch Surg 396:639-649.
429. Sturgeon C, Sturgeon T, Angelos P 2009 Neuromonitoring in thyroid surgery: attitudes, usage patterns, and predictors of use among endocrine surgeons. World J Surg 33:417-425.
430. Horne SK, Gal TJ, Brennan JA 2007 Prevalence and patterns of intraoperative nerve monitoring for thyroidectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 136:952-956.
431. Sadowski SM, Soardo P, Leuchter I, Robert JH, Triponez F 2013 Systematic use of recurrent laryngeal nerve neuromonitoring changes the operative strategy in planned bilateral thyroidectomy. Thyroid 23:329-333.
432. Goretzki PE, Schwarz K, Brinkmann J, Wirowski D, Lammers BJ 2010 The impact of intraoperative neuro-monitoring (IONM) on surgical strategy in bilateral thyroid diseases: is it worth the effort? World J Surg 34:1274-1284.
433. Melin M, Schwarz K, Lammers BJ, Goretzki PE 2013 IONM-guided goiter surgery leading to two-stage thyroidectomy—indication and results. Langenbecks Arch Surg 398:411-418.
434. Barczynski M, Randolph GW, Cernea CR, Dralle H, Dionigi G, Alesina PF, Mihai R, Finck C, Lombardi D, Hartl DM, Miyauchi A, Serpell J, Snyder S, Volpi E, Woodson G, Kraimps JL, Hisham AN 2013 External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Neural Monitoring Study Group standards guideline statement. Laryngoscope 123(Suppl 4):S1-S14.
435. Randolph GW, Clark OH 2013 Principles in thyroid surgery. In: Randolph GW (ed) Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 2nd

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

edition. Elsevier, Philadelphia, PA, pp 273-293.
436. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A 2015 Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. Br J Surg 102:359-367.
437. Friedman AD, Burns JA, Heaton JT, Zeitels SM 2010 Early versus late injection medialization for unilateral vocal cord paralysis. Laryngoscope 120:2042-2046.
438. Arviso LC, Johns MM III, Mathison CC, Klein AM 2010 Long-term outcomes of injection laryngoplasty in patients with potentially recoverable vocal fold paralysis. Laryngoscope 120:2237-2240.
439. Yung KC, Likhterov I, Courey MS 2011 Effect of temporary vocal fold injection medialization on the rate of permanent medialization laryngoplasty in unilateral vocal fold paralysis patients. Laryngoscope 121:2191-2194.
440. Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB III, Pasieka JL, Randolph GW, Shaha AR, Terris DJ, Tufano RP, Tuttle RM 2012 American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. Thyroid 22:395-399.
441. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C 2004 World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon.
442. Haigh PI, Urbach DR 2005 The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart. Surgery 138:1152-1157.
443. Shaha AR, Loree TR, Shah JP 1995 Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. Surgery 118:1131-1136.
444. Ganly I, Ricarte FJ, Eng S, Ghossein R, Morris LG, Liang Y, Socci N, Kannan K, Mo Q, Fagin JA, Chan TA 2013 Genomic dissection of Hürthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. J Clin Endocrinol Metab 98:E962-E972.
445. Baloch ZW, LiVolsi VA 2002 Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. Am J Clin Pathol 117:143-150.
446. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH 2004 Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. Cancer 100:1123-1129.
447. Rosai J 2005 Handling of thyroid follicular patterned lesions. Endocr Pathol 16:279-283.
448. Nikiforov YE, Ohori NP 2012 Follicular carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR (eds) Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. 1st edition. Lippincott, Philadelphia, PA, pp 152-182.
449. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S 1997 Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. Cancer 80:2268-2272.
450. Lango M, Flieder D, Arrangoiz R, Veloski C, Yu JQ, Li T, Burtness B, Mehra R, Galloway T, Ridge JA 2013 Extranodal extension of metastatic papillary thyroid carcinoma: correlation with biochemical endpoints, nodal persistence, and systemic disease progression. Thyroid 23:1099-1105.
451. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E 2005 Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. Ann Surg 241:640-646.
452. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, Wartofsky L, Sessions RB, Ringel MD 2000 Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 126:309-312.
453. Mete O, Asa SL 2011 Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. Mod Pathol 24:1545-1552.
454. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey WM 1991 Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo Clin Proc 66:11-22.
455. Collini P, Sampietro G, Pilotti S 2004 Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hürthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. Histopathology 44:35-39.
456. Lang W, Choritz H, Hundeshagen H 1986 Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. Am J Surg Pathol 10:246-255.
457. Nikiforov YE, Ohori NP 2012 Papillary carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR (eds) Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. 1st edition. Lippincott, Philadelphia, PA, pp 183-262.
458. Hawk WA, Hazard JB 1976 The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. Cleve Clin Q 43: 207-215.
459. Leung AK, Chow SM, Law SC 2008 Clinical features and outcome of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Laryngoscope 118:32-38.
460. Moreno EA, Rodriguez Gonzalez JM, Sola PJ, Soria CT, Parrilla PP 1993 Prognostic value of the tall cell variety of papillary cancer of the thyroid. Eur J Surg Oncol 19: 517-521.
461. Ostrowski ML, Merino MJ 1996 Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a reassessment and immunohistochemical study with comparison to the usual type of papillary carcinoma of the thyroid. Am J Surg Pathol 20:964-974.
462. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC 1988 Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 12:22-27.
463. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S 2007 Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Hum Pathol 38:212-219.
464. Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, Rivera M, Katabi N, Carlson DL, Tallini G, Shaha A, Singh B, Tuttle RM 2007 Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. Thyroid 17:655-661.
465. Morris LG, Shaha AR, Tuttle RM, Sikora AG, Ganly I 2010 Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a matched-pair analysis of survival. Thyroid 20:153-158.
466. Xing M 2005 BRAF mutation in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 12:245-262.
467. Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV, Nose V 2011 Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. Mod Pathol 24:739-749.
468. Evans HL 1986 Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 85:77-80.
469. Evans HL 1996 Encapsulated columnar-cell neoplasms of the thyroid. A report of four cases suggesting a favorable prognosis. Am J Surg Pathol 20:1205-1211.
470. Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS 1998 Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. Cancer 82:740-753.
471. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, Zhang J, Jin L, Thompson GB, Lloyd RV 2010 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 34:44-52.
472. Motosugi U, Murata S, Nagata K, Yasuda M, Shimizu M 2009 Thyroid papillary carcinoma with micropapillary and hobnail growth pattern: a histological variant with intermediate malignancy? Thyroid 19:535-537.
473. Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, Lynch K, Dias-Santagata D, Faquin WC, Sadow PM 2014 Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile. Thyroid 24:958-965.
474. Mizukami Y, Noguchi M, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Otakes S, Nakamura S, Matsubara F 1992 Papillary thyroid carcinoma in Kanazawa, Japan: prognostic significance of histological subtypes. Histopathology 20:243-250.
475. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV 2001 Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. Am J Surg Pathol 25:1478-1484.
476. Cardis E, Howe G, Ron E, Bebeshko V, Bogdanova T, Bouville A, Carr Z, Chumak V, Davis S, Demidchik Y, Drozdovitch V, Gentner N, Gudzenko N, Hatch M, Ivanov V, Jacob P, Kapitonova E, Kenigsberg Y, Kesminiene A, Kopecky KJ, Kryuchkov V, Loos A, Pinchera A, Reiners C, Repacholi M, Shibata Y, Shore RE, Thomas G, Tirmarche M, Yamashita S, Zvonova I 2006 Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. J Radiol Prot 26:127-140.
477. Nikiforov YE 2006 Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from Chernobyl. Endocr Pathol 17:307-317.

478. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simoes M, Bussolati G, Rosai J 2007 Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. Am J Surg Pathol 31:1256-1264.
479. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jenkins S, Papotti M, Bussolati G, Lloyd RV 2010 Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. Mod Pathol 23:1269-1278.
480. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Akasu H, Shimizu K, Miyauchi A 2009 Clinicopathologic characteristics and prognosis of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma in Japan: an 18-year experience at a single institution. World J Surg 33:958-962.
481. Koo JS, Hong S, Park CS 2009 Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young. Thyroid 19:1225-1231.
482. Regalbuto C, Malandrino P, Tumminia A, Le Moli R, Vigneri R, Pezzino V 2011 A diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathologic features and outcomes of 34 consecutive cases. Thyroid 21:383-389.
483. Lam AK, Lo CY 2006 Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: a 35-year comparative study at a single institution. Ann Surg Oncol 13: 176-181.
484. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, Ghossein RA 2010 Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. Mod Pathol 23:1191-1200.
485. Howitt BE, Jia Y, Sholl LM, Barletta JA 2013 Molecular alterations in partially-encapsulated or well-circumscribed follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Thyroid 23:1256-1262.
486. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, Tuttle RM, Ghossein RA 2006 Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. Cancer 107:1255-1264.
487. Piana S, Frasoldati A, Di Felice E, Gardini G, Tallini G, Rosai J 2010 Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 34:868-872.
488. Proietti A, Giannini R, Ugolini C, Miccoli M, Fontanini G, Di Coscio G, Romani R, Berti P, Miccoli P, Basolo F 2010 BRAF status of follicular variant of papillary thyroid carcinoma and its relationship to its clinical and cytological features. Thyroid 20:1263-1270.
489. Chan J 2002 Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 117:16-18.
490. Vivero M, Kraft S, Barletta JA 2013 Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Thyroid 23:273-279.
491. Baloch ZW, LiVolsi VA 2000 Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with bone metastases. Mod Pathol 13:861-865.
492. Hunt JL, Dacic S, Barnes EL, Bures JC 2002 Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 118:602-603.
493. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, Tuttle M, Shaha A, Shah JP, Fagin JA, Ghossein RA 2010 Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study. Hum Pathol 41:172-180.
494. O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS 2011 Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. Eur J Surg Oncol 37:181-185.
495. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS 1992 Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a non-threatening malignancy. Surgery 112:1130-1136.
496. Goldstein NS, Czako P, Neill JS 2000 Metastatic minimally invasive (encapsulated) follicular and Hürthle cell thyroid carcinoma: a study of 34 patients. Mod Pathol 13:123-130.
497. Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Yano Y, Uruno T, Akaishi J, Kameyama K, Ito K 2011 Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. Thyroid 21:751-757.
498. Sugino K, Kameyama K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Yano Y, Uruno T, Akaishi J, Suzuki A, Masaki C, Ito K 2012 Outcomes and prognostic factors of 251 patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma. Thyroid 22:798-804.
499. Ghossein RA, Hiltzik DH, Carlson DL, Patel S, Shaha A, Shah JP, Tuttle RM, Singh B 2006 Prognostic factors of recurrence in encapsulated Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 50 cases. Cancer 106:1669-1676.
500. Huang CC, Hsueh C, Liu FH, Chao TC, Lin JD 2011 Diagnostic and therapeutic strategies for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinomas. Surg Oncol 20:1-6.
501. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY 2005 Follicular thyroid carcinoma: the role of histology and staging systems in predicting survival. Ann Surg 242:708-715.
502. Slade I, Bacchelli C, Davies H, Murray A, Abbaszadeh F, Hanks S, Barfoot R, Burke A, Chisholm J, Hewitt M, Jenkinson H, King D, Morland B, Pizer B, Prescott K, Saggar A, Side L, Traunecker H, Vaidya S, Ward P, Futreal PA, Vujanic G, Nicholson AG, Sebire N, Turnbull C, Priest JR, Pritchard-Jones K, Houlston R, Stiller C, Stratton MR, Douglas J, Rahman N 2011 DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. J Med Genet 48:273-278.
503. Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia MC, Cama A, Olschwang S 2000 Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. J Clin Endocrinol Metab 85:286-292.
504. Harach HR, Williams GT, Williams ED 1994 Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. Histopathology 25:549-561.
505. Hirokawa M, Maekawa M, Kuma S, Miyauchi A 2010 Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma—cytological and immunocytochemical findings of 18 cases. Diagn Cytopathol 38:890-896.
506. Jung CK, Choi YJ, Lee KY, Bae JS, Kim HJ, Yoon SK, Son YI, Chung JH, Oh YL 2009 The cytological, clinical, and pathological features of the cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma and mutation analysis of CTNNB1 and BRAF genes. Thyroid 19:905-913.
507. Koo JS, Jung W, Hong SW 2011 Cytologic characteristics and beta-catenin immunocytochemistry on smear slide of cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. Acta Cytol 55:13-18.
508. Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, Hirokawa M, Kudo T, Tomoda C, Miya A 2011 Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. Endocr J 58: 685-689.
509. Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA 2011 PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. Nat Rev Cancer 11:289-301.
510. Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, Kozakewich H, Nose V 2011 Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: characteristic findings of a distinct entity. Thyroid 21:135-144.
511. Nose V 2011 Familial thyroid cancer: a review. Mod Pathol 24(Suppl 2):S19-S33.
512. Harach HR, Soubeyran I, Brown A, Bonneau D, Longy M 1999 Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. Ann Diagn Pathol 3:331-340.
513. Hemmings CT 2003 Thyroid pathology in four patients with Cowden's disease. Pathology 35:311-314.
514. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, Torchio B, Papotti MG 2004 Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. Cancer 100:950-957.
515. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H 1983 Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. Cancer 52:1849-1855.
516. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J 1984 Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma". Am J Surg Pathol 8:655-668.
517. Pulcrano M, Boukheris H, Talbot M, Caillou B, Dupuy C, Virion A, De Vathaire F, Schlumberger M 2007 Poorly differentiated follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and relevance of histological classification. Thyroid 17:639-646.
518. Papotti M, Botto MF, Favero A, Palestini N, Bussolati G 1993 Poorly differentiated thyroid carcinomas with primordial cell component. A group of aggressive lesions sharing insular, trabecular, and solid patterns. Am J Surg Pathol 17:291-301.
519. Decaussin M, Bernard MH, Adeleine P, Treilleux I, Peix JL, Pugeat M, Tourniaire J, Berger N 2002 Thyroid carcinomas with distant metastases: a review of 111 cases with emphasis on the prognostic significance of an insular component. Am J Surg Pathol 26:1007-1015.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

520. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, Shah JP, Singh B, Ghossein RA 2006 Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. Cancer 106:1286-1295.
521. Gnemmi V, Renaud F, Do Cao C, Salleron J, Lion G, Wemeau JL, Copin MC, Carnaille B, Leteurtre E, Pattou F, Aubert S 2014 Poorly differentiated thyroid carcinomas: application of the Turin proposal provides prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. Histopathology 64:263-273.
522. Sherman SI 1999 Toward a standard clinicopathologic staging approach for differentiated thyroid carcinoma. Semin Surg Oncol 16:12-15.
523. Yang L, Shen W, Sakamoto N 2013 Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer. J Clin Oncol 31: 468-474.
524. Onitilo AA, Engel JM, Lundgren CI, Hall P, Thalib L, Doi SA 2009 Simplifying the TNM system for clinical use in differentiated thyroid cancer. J Clin Oncol 27:1872-1878.
525. Mankarios D, Baade P, Youl P, Mortimer RH, Onitilo AA, Russell A, Doi SA 2013 Validation of the QTNM staging system for cancer-specific survival in patients with differentiated thyroid cancer. Endocrine 46:300-308.
526. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR III 1998 Prospective multicenter study of thyroiscarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. Cancer 83:1012-1021.
527. Lang BH, Chow SM, Lo CY, Law SC, Lam KY 2007 Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a study of 2 tertiary referral centers. Ann Surg 246:114-121.
528. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY 2007 Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. Ann Surg 245:366-378.
529. Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH 2003 AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma. Anticancer Res 23:4283-4288.
530. Yildirim E 2005 A model for predicting outcomes in patients with differentiated thyroid cancer and model performance in comparison with other classification systems. J Am Coll Surg 200:378-392.
531. Jonklaas J, Nogueras-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI 2012 The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. J Clin Endocrinol Metab 97:E878-E887.
532. Bischoff LA, Curry J, Ahmed I, Pribitkin E, Miller JL 2013 Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer? Endocr Pract 19: 995-997.
533. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, Migliacci JC, Aniss A, Sywak M, Eskander A, Freeman JL, Campbell MJ, Shen WT, Vaisman F, Momesso D, Corbo R, Vaisman M, Shaha AM, Tuttle RM, Shah JP, Patel SG 2015 Survival from differentiated thyroid cancer: what has age got to do with it? Thyroid 25:1106-1114.
534. D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH 2004 Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. Thyroid 14:453-458.
535. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY 2007 Staging systems for follicular thyroid carcinoma: application to 171 consecutive patients treated in a tertiary referral centre. Endocr Relat Cancer 14:29-42.
536. Orlov S, Orlov D, Shaytzag M, Dowar M, Tabatabaie V, Dwek P, Yip J, Hu C, Freeman JL, Walfish PG 2009 Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. Head Neck 31:782-788.
537. Baek SK, Jung KY, Kang SM, Kwon SY, Woo JS, Cho SH, Chung EJ 2010 Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma. Thyroid 20:147-152.
538. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A 2010 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 20:1341-1349.
539. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM 2012 Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 77:132-138.
540. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W 2006 European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 154:787-803.
541. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, Niepomniszcze H, Pitoia F, Pretell E, Vaisman M, Ward LS, Wohllk N, Tomimori E 2009 Latin American Thyroid Society recommendations for the management of thyroid nodules. Arq Bras Endocrinol Metabol 53:1167-1175.
542. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, Pacini F 2011 Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol 165:441-446.
543. Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E, Cross G, Tuttle RM 2013 Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American Thyroid Association and Latin American Thyroid Society risk of recurrence classification systems. Thyroid 23:1401-1407.
544. Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cueff A, Fieffe S, Pochart JM, Cochet I, Crevisy E, Dalac A, Papathanassiou D, Toubeau M 2012 Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 97:1526-1535.
545. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, Meringolo D, Ferdeghini M, Tumino S, Lamartina L, Paciaroni A, Massa M, Giacomelli L, Ronga G, Filetti S 2012 Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? J Clin Endocrinol Metab 97:2748-2753.
546. Kim KM, Park JB, Bae KS, Kim CB, Kang DR, Kang SJ 2013 Clinical prognostic index for recurrence of papillary thyroid carcinoma including intraoperative findings. Endocr J 60:291-297.
547. Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A 2012 Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. Endocr J 59:119-125.
548. Lee J, Song Y, Soh EY 2014 Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes to stratify the risk of recurrence. World J Surg 38:858-862.
549. Clain JB, Scherl S, Dos RL, Turk A, Wenig BM, Mehra S, Karle WE, Urken ML 2014 Extrathyroidal extension predicts extranodal extension in patients with positive lymph nodes: an important association that may affect clinical management. Thyroid 24:951-957.
550. Riemann B, Kramer JA, Schmid KW, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, Sauerland C, Frankewitsch T, Schober O 2010 Risk stratification of patients with locally aggressive differentiated thyroid cancer. Results of the MSDS trial. Nuklearmedizin 49:79-84.
551. Nixon IJ, Ganly I, Patel S, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP 2011 The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. Surgery 150:1242-1249.
552. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G 2004 Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. Endocr Relat Cancer 11:571-579.
553. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A 2006 Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. World J Surg 30:780-786.
554. Radowsky JS, Howard RS, Burch HB, Stojadinovic A 2014 Impact of degree of extrathyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome. Thyroid 24: 241-244.
555. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Miya A, Shimizu K, Miyauchi A 2010 Prognostic impact of extrathyroid extension and clinical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma depend on carcinoma size. World J Surg 34:3007-3014.
556. Baloch ZW, Shafique K, Flannagan M, LiVolsi VA 2010 Encapsulated classic and follicular variants of papillary thyroid carcinoma: comparative clinicopathologic study. Endocr Pract 16:952-959.
557. Deleted.

558. Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M 2002 The clinico-pathological significance of histologic vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma. Am J Surg 183:80-86.
559. Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE 1992 Prognostic importance of various clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma. Eur J Cancer 29A:44-51.
560. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T 1987 Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1,578 patients. Am J Med 83:479-488.
561. Mai KT, Khanna P, Yazdi HM, Perkins DG, Veinot JP, Thomas J, Lamba M, Nair BD 2002 Differentiated thyroid carcinomas with vascular invasion: a comparative study of follicular, Hurthle cell and papillary thyroid carcinoma. Pathology 34:239-244.
562. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB 2004 Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. J Am Coll Surg 198: 341-348.
563. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M 2012 BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 91:274-286.
564. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, Carson KA, Vasko V, Larin A, Tallini G, Tolaney S, Holt EH, Hui P, Umbricht CB, Basaria S, Ewertz M, Tufaro AP, Califano JA, Ringel MD, Zeiger MA, Sidransky D, Ladenson PW 2005 BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 90:6373-6379.
565. Elisei R, Viola D, Torregrossa L, Giannini R, Romei C, Ugolini C, Molinaro E, Agate L, Biagini A, Lupi C, Valerio L, Materazzi G, Miccoli P, Piaggi P, Pinchera A, Vitti P, Basolo F 2012 The BRAF(V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. J Clin Endocrinol Metab 97:4390-4398.
566. Kim TY, Kim WB, Rhee YS, Song JY, Kim JM, Gong G, Lee S, Kim SY, Kim SC, Hong SJ, Shong YK 2006 The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 65:364-368.
567. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA 2012 $BRAF^{V600E}$ mutation and its association with clinico-pathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 97:4559-4570.
568. Fernandez IJ, Piccin O, Sciascia S, Cavicchi O, Repaci A, Vicennati V, Fiorentino M 2013 Clinical significance of BRAF mutation in thyroid papillary cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 148:919-925.
569. Prescott JD, Sadow PM, Hodin RA, Le LP, Gaz RD, Randolph GW, Stephen AE, Parangi S, Daniels GH, Lubitz CC 2012 $BRAF^{V600E}$ status adds incremental value to current risk classification systems in predicting papillary thyroid carcinoma recurrence. Surgery 152: 984-990.
570. Sedliarou I, Saenko V, Lantsov D, Rogounovitch T, Namba H, Abrosimov A, Lushnikov E, Kumagai A, Nakashima M, Meirmanov S, Mine M, Hayashi T, Yamashita S 2004 The BRAFT1796A transversion is a prevalent mutational event in human thyroid micro-carcinoma. Int J Oncol 25:1729-1735.
571. Xing M 2007 BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. Endocr Rev 28:742-762.
572. Park YJ, Kim YA, Lee YJ, Kim SH, Park SY, Kim KW, Chung JK, Youn YK, Kim KH, Park do J, Cho BY 2010 Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF(V600E) mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings. Head Neck 32:38-45.
573. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Hayashida N, Maeda S, Rogounovitch TI, Ohtsuru A, Saenko VA, Kanematsu T, Yamashita S 2003 Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. J Clin Endocrinol Metab 88:4393-4397.
574. Kwak JY, Kim EK, Chung WY, Moon HJ, Kim MJ, Choi JR 2009 Association of $BRAF^{V600E}$ mutation with poor clinical prognostic factors and US features in Korean patients with papillary thyroid microcarcinoma. Radiology 253:854-860.
575. Rodolico V, Cabibi D, Pizzolanti G, Richiusa P, Gebbia N, Martorana A, Russo A, Amato MC, Galluzzo A, Giordano C 2007 $BRAF^{V600E}$ mutation and p27 kip1 expression in papillary carcinomas of the thyroid <or = 1 cm and their paired lymph node metastases. Cancer 110:1218-1226.
576. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA 2003 High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. Cancer Res 63:1454-1457.
577. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, El-Naggar AK, Fredrick MJ, Cieply KM, Clayman GL 2009 High rate of BRAF and RET/PTC dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma. Clin Cancer Res 15:485-491.
578. Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, Durso MB, Nikiforov YE 2013 Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 98:E1852-E1860.
579. Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, Sun H, El-Naggar AK, Xing M 2013 Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. Endocr Relat Cancer 20:603-610.
580. Landa I, Ganly I, Chan TA, Mitsutake N, Matsuse M, Ibrahimpasic T, Ghossein RA, Fagin JA 2013 Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. J Clin Endocrinol Metab 98:E1562-E1566.
581. Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu G, Murugan AK, Guan H, Yu H, Wang Y, Sun H, Shan Z, Teng W, Xing M 2014 TERT promoter mutations and their association with $BRAF^{V600E}$ mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 99:E1130-E1136.
582. Tuttle RM, Leboeuf R 2008 Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. Endocrinol Metab Clin North Am 37:419-435, ix-x.
583. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sanchez FF, Toft A, Wiersinga WM 2004 Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. Eur J Endocrinol 150:105-112.
584. Tuttle RM 2008 Risk-adapted management of thyroid cancer. Endocr Pract 14:764-774.
585. Deleted.
586. Berger F, Friedrich U, Knesewitsch P, Hahn K 2011 Diagnostic ^{131}I whole-body scintigraphy 1 year after thyroablative therapy in patients with differentiated thyroid cancer: correlation of results to the individual risk profile and long-term follow-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38:451-458.
587. Malandrino P, Latina A, Marescalco S, Spadaro A, Regalbuto C, Fulco RA, Scollo C, Vigneri R, Pellegriti G 2011 Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. J Clin Endocrinol Metab 96:1703-1709.
588. Soyluk O, Boztepe H, Aral F, Alagol F, Ozbey NC 2011 Papillary thyroid carcinoma patients assessed to be at low or intermediary risk after primary treatment are at greater risk of long term recurrence if they are thyroglobulin antibody positive or do not have distinctly low thyroglobulin at initial assessment. Thyroid 21:1301-1308.
589. Piccardo A, Arecco F, Morbelli S, Bianchi P, Barbera F, Finessi M, Corvisieri S, Pestarino E, Foppiani L, Villavecchia G, Cabria M, Orlandi F 2010 Low thyroglobulin concentrations after thyroidectomy increase the prognostic value of undetectable thyroglobulin levels on levothyroxine suppressive treatment in low-risk differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest 33:83-87.
590. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, Sestini F, Capezzone M, Pacini F 2008 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 93:76-81.
591. Kloos RT, Mazzaferri EL 2005 A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. J Clin Endocrinol Metab 90:5047-5057.
592. Kloos RT 2010 Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. J Clin Endocrinol Metab 95:5241-5248.
593. Han JM, Kim WB, Yim JH, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, Gong G, Sung TY, Yoon JH, Hong SJ, Kim EY, Shong YK 2012 Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. Thyroid 22:784-790.
594. Rosario PW, Furtado MS, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR 2012 Value of repeat stimulated thyroglobulin testing in patients with differentiated thyroid carcinoma considered to be free of disease in the first year after ablation. Thyroid 22:482-486.
595. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubeau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schvartz C, Dejax C,

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

Brenot-Rossi I, Toubert ME, Torlontano M, Benhamou E, Schlumberger M 2011 Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. J Clin Endocrinol Metab 96:1352-1359.
596. Pelttari H, Valimaki MJ, Loyttyniemi E, Schalin-Jantti C 2010 Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study. Eur J Endocrinol 163:757-763.
597. Klubo-Gwiezdzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L 2011 Does an undetectable rhTSH-stimulated Tg level 12 months after initial treatment of thyroid cancer indicate remission? Clin Endocrinol (Oxf) 74:111-117.
598. Crocetti U, Durante C, Attard M, Maniglia A, Tumino S, Bruno R, Bonfitto N, Dicembrino F, Varraso A, Meringolo D, Filetti S, Trischitta V, Torlontano M 2008 Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. Thyroid 18:1049-1053.
599. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, D'Azzo G, Meringolo D, Ferretti E, Sacco R, Arturi F, Filetti S 2004 Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. J Clin Endocrinol Metab 89:3402-3407.
600. Verburg FA, Stokkel MP, Duren C, Verkooijen RB, Mader U, van Isselt JW, Marlowe RJ, Smit JW, Reiners C, Luster M 2010 No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37:276-283.
601. Giovanella L, Maffioli M, Ceriani L, De PD, Spriano G 2009 Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. Clin Chem Lab Med 47:1001-1004.
602. Momesso DP, Tuttle RM 2014 Update on differentiated thyroid cancer staging. Endocrinol Metab Clin North Am 43:401-421.
603. Lemb J, Hufner M, Meller B, Homayounfar K, Sahlmann C, Meller J 2013 How reliable is secondary risk stratification with stimulated thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma? Results from a retrospective study. Nuklearmedizin 52:88-96.
604. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, Hartl D, Lumbroso J, Chougnet C, Lacroix L, Baudin E, Schlumberger M, Leboulleux S 2011 Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. Endocr Relat Cancer 18:R29-R40.
605. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, Burch HB 2012 The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. J Clin Endocrinol Metab 97:2754-2763.
606. Chindris AM, Diehl NN, Crook JE, Fatourechi V, Smallridge RC 2012 Undetectable sensitive serum thyroglobulin (<0.1 ng/mL) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow-up. J Clin Endocrinol Metab 97:2714-2723.
607. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM 2011 In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. Thyroid 21:1317-1322.
608. Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, Rimmele H, Seregni E, Smit JW, Theimer C, Giovanella L 2013 Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. Thyroid 23:1211-1225.
609. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicoloff JT 1998 Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 83:1121-1127.
610. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, Lee DS, Lee MC, Cho BY 2002 Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. Clin Endocrinol (Oxf) 57:215-221.
611. Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, Janssen OE 2005 Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. Eur J Endocrinol 153:49-55.
612. Seo JH, Lee SW, Ahn BC, Lee J 2010 Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using (18)F-FDG PET/CT. Clin Endocrinol (Oxf) 72:558-563.
613. Adil A, Jafri RA, Waqar A, Abbasi SA, Matiul H, Asghar AH, Jilani A, Naz I 2003 Frequency and clinical importance of anti-Tg auto-antibodies (ATG). J Coll Physicians Surg Pak 13:504-506.
614. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK 2008 Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 93:4683-4689.
615. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A 2003 Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. Ann Intern Med 139:346-351.
616. Thomas D, Liakos V, Vassiliou E, Hatzimarkou F, Tsatsoulis A, Kaldrimides P 2007 Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation. J Endocrinol Invest 30: 173-180.
617. Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, Sestini F, Theodoropoulou A, Pacini F 2011 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 34:e219-e223.
618. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M 2003 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 88: 1107-1111.
619. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J 1995 Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. J Clin Endocrinol Metab 80:1488-1492.
620. Alzahrani AS, Mohamed G, Al Shammary A, Aldasouqi S, Abdal Salam S, Shoukri M 2005 Long-term course and predictive factors of elevated serum thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan in differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest 28:540-546.
621. Valadao MM, Rosario PW, Borges MA, Costa GB, Rezende LL, Padrao EL, Barroso AL, Purisch S 2006 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 16:1145-1149.
622. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, Higashiyama T, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Tomoda C, Yabuta T, Masuoka H 2011 Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. Thyroid 21:707-716.
623. Wong H, Wong KP, Yau T, Tang V, Leung R, Chiu J, Lang BH 2012 Is there a role for unstimulated thyro-globulin velocity in predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma patients with detectable thyroglobulin after radioiodine ablation? Ann Surg Oncol 19:3479-3485.
624. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM 2012 Even without additional therapy, serum thyro-globulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid 22: 778-783.
625. Hsieh CJ, Wang PW 2014 Sequential changes of serum antithyroglobulin antibody levels are a good predictor of disease activity in thyroglobulin-negative patients with papillary thyroid carcinoma. Thyroid 24:488-493.
626. Schuff KG, Weber SM, Givi B, Samuels MH, Andersen PE, Cohen JI 2008 Efficacy of nodal dissection for treatment of persistent/recurrent papillary thyroid cancer. Laryngoscope 118:768-775.
627. Al-Saif O, Farrar WB, Bloomston M, Porter K, Ringel MD, Kloos RT 2010 Long-term efficacy of lymph node reoperation for persistent papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 95:2187-2194.
628. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK 2011 The outcomes of first reoperation for locoregionally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma in patients who initially underwent total thyroidectomy and remnant ablation. J Clin Endocrinol Metab 96:2049-2056.
629. Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM 2011 Ultrasonograph-

ically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. Thyroid 21:845-853.
630. Giovanella L, Ceriani L, Suriano S, Ghelfo A, Maffioli M 2008 Thyroglobulin measurement before rhTSH-aided ^{131}I ablation in detecting metastases from differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 69:659-663.
631. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F 2005 Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. Clin Chem Lab Med 43:843-847.
632. Phan HT, Jager PL, van der Wal JE, Sluiter WJ, Plukker JT, Dierckx RA, Wolffenbuttel BH, Links TP 2008 The follow-up of patients with differentiated thyroid cancer and undetectable thyroglobulin (Tg) and Tg antibodies during ablation. Eur J Endocrinol 158:77-83.
633. Vaisman A, Orlov S, Yip J, Hu C, Lim T, Dowar M, Freeman JL, Walfish PG 2010 Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. Head Neck 32:689-698.
634. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK 2005 Serum thyroglobulin levels at the time of ^{131}I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 90:1440-1445.
635. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, Riedinger JM, Boichot C, Cochet A, Brunotte F 2004 Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 45:988-994.
636. Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, Arlandini A, Altrinetti V, Bandelloni R, Orlandi F 2013 Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. Clin Nucl Med 38:18-24.
637. Polachek A, Hirsch D, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Slutski I, Singer J, Weinstein R, Shimon I, Benbassat CA 2011 Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest 34:855-860.
638. Hall FT, Beasley NJ, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL 2003 Predictive value of serum thyroglobulin after surgery for thyroid carcinoma. Laryngoscope 113:77-81.
639. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW 2007 Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 66:58-64.
640. Ronga G, Filesi M, Ventroni G, Vestri AR, Signore A 1999 Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 26:1448-1452.
641. Lin JD, Huang MJ, Hsu BR, Chao TC, Hsueh C, Liu FH, Liou MJ, Weng HF 2002 Significance of postoperative serum thyroglobulin levels in patients with papillary and follicular thyroid carcinomas. J Surg Oncol 80:45-51.
642. Ibrahimpasic T, Nixon IJ, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha A, Patel SG, Shah JP, Ganly I 2012 Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer—is there a need for radioactive iodine therapy?Surgery 152:1096-1105.
643. Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, Wong KK 2013 Preablation 131-I scans with SPECT/CT in post-operative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? J Clin Endocrinol Metab 98:1163-1171.
644. Nascimento C, Borget I, Troalen F, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Hartl D, Lumbroso J, Chougnet CN, Baudin E, Schlumberger M, Leboulleux S 2013 Ultra-sensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. Eur J Endocrinol 169:689-693.
645. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR 2011 Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and ^{131}I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence. Thyroid 21:49-53.
646. Robenshtok E, Grewal RK, Fish S, Sabra M, Tuttle RM 2013 A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level does not exclude the presence of radioactive iodine avid metastatic foci in intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients. Thyroid 23:436-442.
647. de Rosario PW, Guimaraes VC, Maia FF, Fagundes TA, Purisch S, Padrao EL, Rezende LL, Barroso AL 2005 Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning. Laryngoscope 115:264-267.
648. Park EK, Chung JK, Lim IH, Park do J, Lee DS, Lee MC, Cho BY 2009 Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. Eur J Nucl Med Mol Imaging 36:172-179.
649. Giovanella L, Suriano S, Ceriani L, Verburg FA 2011 Undetectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and residual radioiodine uptake on a postablation whole-body scan. Clin Nucl Med 36:109-112.
650. Oyen WJ, Verhagen C, Saris E, van den Broek WJ, Pieters GF, Corsten FH 2000 Follow-up regimen of differentiated thyroid carcinoma in thyroidectomized patients after thyroid hormone withdrawal. J Nucl Med 41:643-646.
651. Tamilia M, Al-Kahtani N, Rochon L, Hier MP, Payne RJ, Holcroft CA, Black MJ 2011 Serum thyroglobulin predicts thyroid remnant ablation failure with 30 mCi iodine-131 treatment in patients with papillary thyroid carcinoma. Nucl Med Commun 32:212-220.
652. Bernier MO, Morel O, Rodien P, Muratet JP, Giraud P, Rohmer V, Jeanguillaume C, Bigorgne JC, Jallet P 2005 Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 32:1418-1421.
653. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Date J, Madsen CM 1982 Serum thyroglobulin in patients undergoing sub-total thyroidectomy for toxic and nontoxic goiter. J Endocrinol Invest 5:161-164.
654. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Nielsen H, Date J, Madsen CM 1978 Thyroglobulin of varying molecular sizes with different disappearance rates in plasma following subtotal thyroidectomy. Clin Endocrinol (Oxf) 9:205-214.
655. Izumi M, Kubo I, Taura M, Yamashita S, Morimoto I, Ohtakara S, Okamoto S, Kumagai LF, Nagataki S 1986 Kinetic study of immunoreactive human thyroglobulin. J Clin Endocrinol Metab 62:410-412.
656. Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L 1997 The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. Eur J Surg Oncol 23:208-210.
657. Gerfo PL, Colacchio T, Colacchio D, Feind C 1978 Serum clearance rates of immunologically reactive thyroglobulin. Cancer 42:164-166.
658. Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M 2010 Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. Head Neck 32: 568-571.
659. Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ 2013 Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of ^{131}I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. Surgery 153:828-835.
660. Lepoutre-Lussey C, Maddah D, Golmard JL, Russ G, Tissier F, Tresallet C, Menegaux F, Aurengo A, Leenhardt L 2014 Post-operative neck ultrasound and risk stratification in differentiated thyroid cancer patients with initial lymph node involvement. Eur J Endocrinol 170:837-846.
661. Chen MK, Yasrebi M, Samii J, Staib LH, Doddamane I, Cheng DW 2012 The utility of I-123 pretherapy scan in I-131 radioiodine therapy for thyroid cancer. Thyroid 22:304-309.
662. Van Nostrand D, Aiken M, Atkins F, Moreau S, Garcia C, Acio E, Burman K, Wartofsky L 2009 The utility of radioiodine scans prior to iodine 131 ablation in patients with well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 19:849-855.
663. Hu YH, Wang PW, Wang ST, Lee CH, Chen HY, Chou FF, Huang YE, Huang HH 2004 Influence of ^{131}I diagnostic dose on subsequent ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma: discrepancy between the presence of visually apparent stunning and the impairment of successful ablation. Nucl Med Commun 25:793-797.
664. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD 2001 The nonimpact of thyroid stunning: remnant ablation rates in ^{131}I-scanned and nonscanned individuals. J Clin Endocrinol Metab 86:3507-3511.
665. Muratet JP, Daver A, Minier JF, Larra F 1998 Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 39:1546-1550.
666. Silberstein EB 2007 Comparison of outcomes after (123)I versus (131)I pre-ablation imaging before radio-iodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 48:1043-1046.
667. Leger FA, Izembart M, Dagousset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

A, Clerc J 1998 Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differ-entiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 25:242-246.
668. Verkooijen RB, Verburg FA, van Isselt JW, Lips CJ, Smit JW, Stokkel MP 2008 The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies. Eur J Endocrinol 159:301-307.
669. Verburg FA, Verkooijen RB, Stokkel MP, van Isselt JW 2009 The success of ^{131}I ablation in thyroid cancer patients is significantly reduced after a diagnostic activity of 40 MBq ^{131}I. Nuklearmedizin 48:138-142.
670. Yap BK, Murby B 2014 No adverse affect in clinical outcome using low preablation diagnostic (131)I activity in differentiated thyroid cancer: refuting thyroid-stunning effect. J Clin Endocrinol Metab 99:2433-2440.
671. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis M, Maxon HR, Sherman SI 2006 Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid 16:1229-1242.
672. Jonklaas J, Cooper DS, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Ross DS, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI 2010 Radioiodine therapy in patients with stage I differentiated thyroid cancer. Thyroid 20:1423-1424.
673. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD 2010 The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. Thyroid 20:1235-1245.
674. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, Straus S, Goldstein DP 2008 An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 37:457-480.
675. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS 2015 Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 100:1748-1761.
676. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Jonklaas J, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI 2009 Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. Thyroid 19:1043-1048.
677. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, Kim SW, Jin SM, Suh S, Bae JC, Min YK, Chung JH, Kim SW 2013 Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 78:614-620.
678. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lumbroso JD, Parmentier C, Schlumberger M 1998 Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. Cancer 83:553-559.
679. Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, Grigsby PW 2012 Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. ISRN Endocrinol 2012:816386.
680. Lin HW, Bhattacharyya N 2009 Survival impact of treatment options for papillary microcarcinoma of the thyroid. Laryngoscope 119:1983-1987.
681. Kuo EJ, Roman SA, Sosa JA 2013 Patients with follicular and Hurthle cell microcarcinomas have compromised survival: a population level study of 22,738 patients. Surgery 154:1246-1253.
682. Mallick U, Harmer C, Hackshaw A, Moss L 2012 Iodine or Not (IoN) for low-risk differentiated thyroid cancer: the next UK National Cancer Research Network randomised trial following HiLo. Clin Oncol (R Coll Radiol) 24:159-161.
683. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA 2012 Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. Ann Surg Oncol 19:1874-1880.
684. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA 2012 Insular thyroid cancer: a population-level analysis of patient characteristics and predictors of survival. Cancer 118:3260-3267.
685. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA 2015 Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 100:1529-1536.
686. Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PC, Law SC 2006 Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. Endocr Relat Cancer 13:1159-1172.
687. Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, Ellenhorn JD 2007 Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope. J Surg Oncol 96:3-7.
688. Chakravarty D, Santos E, Ryder M, Knauf JA, Liao XH, West BL, Bollag G, Kolesnick R, Thin TH, Rosen N, Zanzonico P, Larson SM, Refetoff S, Ghossein R, Fagin JA 2011 Small-molecule MAPK inhibitors restore radio-iodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. J Clin Invest 121:4700-4711.
689. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD 1977 Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. Br J Radiol 50:799-807.
690. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois MF 2007 L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf) 67:839-844.
691. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS 2010 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 20:173-179.
692. Fallahi B, Beiki D, Takavar A, Fard-Esfahani A, Gilani KA, Saghari M, Eftekhari M 2012 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 33:275-282.
693. Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A, Ntitsias T, Paulou K, Samaras A, Xirou P, Efstratiou I 2004 Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. World J Surg 28:1275-1281.
694. Molinaro E, Giani C, Agate L, Biagini A, Pieruzzi L, Bianchi F, Brozzi F, Ceccarelli C, Viola D, Piaggi P, Vitti P, Pacini F, Elisei R 2013 Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity ^{131}I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab 98:2693-2700.
695. Prpic M, Dabelic N, Stanicic J, Jukic T, Milosevic M, Kusic Z 2012 Adjuvant thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma confined to the thyroid: a comparison of ablation success with different activities of radioiodine (I-131). Ann Nucl Med 26:744-751.
696. Karam M, Gianoukakis A, Feustel PJ, Cheema A, Postal ES, Cooper JA 2003 Influence of diagnostic and therapeutic doses on thyroid remnant ablation rates. Nucl Med Commun 24:489-495.
697. Robbins RJ, Driedger A, Magner J 2006 Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. Thyroid 16:1121-1130.
698. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, Signore A, Papini E 2009 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 160:431-436.
699. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, Nicol A, Clark PM, Farnell K, McCready R, Smellie J, Franklyn JA, John R, Nutting CM, Newbold K, Lemon C, Gerrard G, Abdel-Hamid A, Hardman J, Macias E, Roques T, Whitaker S, Vijayan R, Alvarez P, Beare S, Forsyth S, Kadalayil L, Hackshaw A 2012 Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med 366:1674-1685.
700. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulleux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NL, Delpassand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C 2006 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 91:926-932.
701. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, Bardet S, Leenhardt L, Bastie D, Schvartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Bonichon F, Dejax C, Toubert ME, Leboulleux S, Ricard M, Benhamou E 2012 Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med 366:1663-1673.
702. Taieb D, Sebag F, Cherenko M, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Farman-Ara B, de Micco C, Vaillant J, Thomas S, Conte-Devolx B, Loundou A, Auquier P, Henry JF, Mundler O 2009 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) 71:115-123.
703. Emmanouilidis N, Muller JA, Jager MD, Kaaden S, Helfritz FA, Guner Z, Kespohl H, Knitsch W, Knapp WH, Klempnauer J, Scheumann GF 2009 Surgery and radioablation therapy combined: introducing a 1-week-condensed procedure bonding total thyroidectomy and radioablation therapy with recombinant human TSH. Eur J Endocrinol 161:763-769.
704. Tu J, Wang S, Huo Z, Lin Y, Li X, Wang S 2014 Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis. Radiother Oncol 110:25-30.
705. Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, Kim EE, Lee DS, Chung JK 2014 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 29:811-817.
706. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, Reiners C, Kloos RT, Sherman SI, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Grasso L, Leboulleux S, Rachinsky I, Luster M, Lassmann M, Busaidy NL, Wahl RL, Pacini F, Cho SY, Magner J, Pinchera A, Ladenson PW 2009 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 94:4171-4179.
707. Emmanouilidis N, Schrem H, Winkler M, Klempnauer J, Scheumann GF 2013 Long-term results after treatment of very low-, low-, and high-risk thyroid cancers in a combined setting of thyroidectomy and radio ablation therapy in euthyroidism. Int J Endocrinol 2013:769473.
708. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM 2012 Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. Thyroid 22:1007-1015.
709. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR 2012 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 22:332-333.
710. Pitoia F, Marlowe RJ, Abelleira E, Faure EN, Bueno F, Schwarzstein D, Lutfi RJ, Niepomniszcze H 2012 Radioiodine thyroid remnant ablation after recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal in patients with high-risk differentiated thyroid cancer. J Thyroid Res 2012:481568.
711. Bartenstein P, Calabuig EC, Maini CL, Mazzarotto R, Muros de Fuentes MA, Petrich T, Rodrigues FJ, Vallejo Casas JA, Vianello F, Basso M, Balaguer MG, Haug A, Monari F, Vano RS, Sciuto R, Magner J 2014 High-risk patients with differentiated thyroid cancer T4 primary tumors achieve remnant ablation equally well using rhTSH or thyroid hormone withdrawal. Thyroid 24:480-487.
712. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM 2011 Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. J Clin Endocrinol Metab 96:2105-2111.
713. Klubo-Gwiezdzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L 2012 Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. Thyroid 22:310-317.
714. Maenpaa HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H 2008 Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. PLoS One 3:e1885.
715. Pilli T, Brianzoni E, Capoccetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A, Rossi G, Ferretti F, Guarino E, Burroni L, Vattimo A, Cipri C, Pacini F 2007 A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 92:3542-3546.
716. Zaman M, Toor R, Kamal S, Maqbool M, Habib S, Niaz K 2006 A randomized clinical trial comparing 50mCi and 100mCi of iodine-131 for ablation of differentiated thyroid cancers. J Pak Med Assoc 56:353-356.
717. Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska-Suwinska M, Puch Z, Paliczka-Cieslik E, Roskosz J, Handkiewicz-Junak D, Jarzab M, Gubala E, Jarzab B 2010 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 3:9.
718. Fang Y, Ding Y, Guo Q, Xing J, Long Y, Zong Z 2013 Radioiodine therapy for patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy: direct comparison and network meta-analyses. J Endocrinol Invest 36:896-902.
719. Ma C, Tang L, Fu H, Li J, Wang H 2013 rhTSH-aided low-activity versus high-activity regimens of radioiodine in residual ablation for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. Nucl Med Commun 34:1150-1156.
720. Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, Wang H 2013 Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 98:1353-1360.
721. Valachis A, Nearchou A 2013 High versus low radio-iodine activity in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. Acta Oncol 52:1055-1061.
722. Verburg FA, Mader U, Reiners C, Hanscheid H 2014 Long term survival in DTC is worse after low-activity initial post-surgical I-131 therapy in both high and low risk patients. J Clin Endocrinol Metab 99:4487-4496.
723. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, Maino F, Memmo S, Claudia C, Belardini V, Brianzoni E, Pacini F 2013 Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol 169:23-29.
724. Han JM, Kim WG, Kim TY, Jeon MJ, Ryu JS, Song DE, Hong SJ, Shong YK, Kim WB 2014 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 24:820-825.
725. Kruijff S, Aniss AM, Chen P, Sidhu SB, Delbridge LW, Robinson B, Clifton-Bligh RJ, Roach P, Gill AJ, Learoyd D, Sywak MS 2013 Decreasing the dose of radioiodine for remnant ablation does not increase structural recurrence rates in papillary thyroid carcinoma. Surgery 154: 1337-1344.
726. Sabra M, Grewal R, Ghossein RM, Tuttle RM 2014 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 24:1088-1095.
727. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, Goldstein DP 2010 Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. Thyroid 20:1129-1138.
728. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, Romijn JA, Smit JW 2003 Effects of low-iodide diet on post-surgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 58:428-435.
729. Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD 2001 Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. Thyroid 11:749-755.
730. Morsch EP, Vanacor R, Furlanetto TW, Schmid H 2011 Two weeks of a low-iodine diet are equivalent to 3 weeks for lowering urinary iodine and increasing thyroid radioactive iodine uptake. Thyroid 21:61-67.
731. Tala Jury HP, Castagna MG, Fioravanti C, Cipri C, Brianzoni E, Pacini F 2010 Lack of association between urinary iodine excretion and successful thyroid ablation in thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 95:230-237.
732. Al Nozha OM, Vautour L, How J 2011 Life-threatening hyponatremia following a low-iodine diet: a case report and review of all reported cases. Endocr Pract 17:e113-e117.
733. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr, Ladenson PW 1994 Clinical utility of posttreatment radio-iodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 78:629-634.
734. Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourechi GZ, Thorson LM, Gorman CA 2000 Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? Thyroid 10:573-577.
735. Souza Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA, Penna GC, Purisch S 2004 Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? Clin Nucl Med 29:795-798.
736. Spies WG, Wojtowicz CH, Spies SM, Shah AY, Zimmer AM 1989 Value of

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

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 14:793-800.
737. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, Rame JP, Vaur D, Aide N, Bardet S 2011 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 164:961-969.
738. Salvatori M, Perotti G, Villani MF, Mazza R, Maussier ML, Indovina L, Sigismondi A, Dottorini ME, Giordano A 2013 Determining the appropriate time of execution of an I-131 post-therapy whole-body scan: comparison between early and late imaging. Nucl Med Commun 34:900-908.
739. Kohlfuerst S, Igerc I, Lobnig M, Gallowitsch HJ, Gomez-Segovia I, Matschnig S, Mayr J, Mikosch P, Beheshti M, Lind P 2009 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 36:886-893.
740. Chen L, Luo Q, Shen Y, Yu Y, Yuan Z, Lu H, Zhu R 2008 Incremental value of ^{131}I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 49:1952-1957.
741. Schmidt D, Linke R, Uder M, Kuwert T 2010 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 37:699-705.
742. Maruoka Y, Abe K, Baba S, Isoda T, Sawamoto H, Tanabe Y, Sasaki M, Honda H 2012 Incremental diagnostic value of SPECT/CT with ^{131}I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Radiology 265:902-909.
743. Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, Borkar S, Chou JF, Gonen M, Strauss HW, Larson SM, Schoder H 2010 The effect of posttherapy ^{131}I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 51:1361-1367.
744. Brabant G 2008 Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? J Clin Endocrinol Metab 93:1167-1169.
745. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ 2002 Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. Ann Med 34:554-564.
746. Diessl S, Holzberger B, Mader U, Grelle I, Smit JW, Buck AK, Reiners C, Verburg FA 2012 Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 76:586-592.
747. Biondi B, Cooper DS 2010 Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. Thyroid 20:135-146.
748. Sugitani I, Fujimoto Y 2011 Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. Surgery 150:1250-1257.
749. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C 1996 Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 81:4318-4323.
750. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW 2007 Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 92:2610-2615.
751. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB 1994 Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 331:1249-1252.
752. Toft AD 2001 Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. N Engl J Med 345:512-516.
753. Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SC, Chien WY, Lu YC, Kuo MC, Hsieh CJ, Wang PW 2004 Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. J Formos Med Assoc 103:442-447.
754. Panico A, Lupoli GA, Fonderico F, Marciello F, Martinelli A, Assante R, Lupoli G 2009 Osteoporosis and thyrotropin-suppressive therapy: reduced effectiveness of alendronate. Thyroid 19:437-442.
755. Ebina A, Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K 2014 Risk-adapted management of papillary thyroid carcinoma according to our own risk group classification system: is thyroid lobectomy the treatment of choice for low-risk patients? Surgery 156:1579-1588.
756. Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, Glaholm J 2003 External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 15:337-341.
757. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, Zelefsky MJ, Wong RJ, Patel SG, Pfister DG, Shaha AR, Lee NY 2009 Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73:795-801.
758. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N 2005 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 (Oxf) 63:418-427.
759. Sanders EM Jr, LiVolsi VA, Brierley J, Shin J, Randolph GW 2007 An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. World J Surg 31:934-945.
760. Kim JH, Leeper RD 1987 Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. Cancer 60:2372-2375.
761. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, Dullaart RP, de Vries EG, Sluiter WJ 2005 Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. Endocr Relat Cancer 12: 273-280.
762. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD 2008 The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 93:504-515.
763. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M 2003 Second primary malignancies in thyroid cancer patients. Br J Cancer 89:1638-1644.
764. Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ, Rame JP, Berthet P, Babin E, Icard P, Samama G, Galateau-Salle F, Ma-houdeau J, Bardet S 2004 Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31:685-691.
765. Kim S, Wei JP, Braveman JM, Brams DM 2004 Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. Arch Surg 139:390-394.
766. Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I 2011 Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. Cancer 117:4439-4446.
767. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M 2005 Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 1:32-40.
768. Diaz-Soto G, Puig-Domingo M, Martinez-Pino I, Martinez de Osaba MJ, Mora M, Rivera-Fillat F, Halperin I 2011 Do thyroid cancer patients with basal undetectable Tg measured by current immunoassays require rhTSH testing? Exp Clin Endocrinol Diabetes 119:348-352.
769. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourechi V 2007 Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 92:82-87.
770. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, Claustrat F, Koscielny S, Taieb D, Toubeau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schvartz C, Dejax C, Brenot-Rossi I, Torlontano M, Tenenbaum F, Bardet S, Bussiere F, Girard JJ, Morel O, Schneegans O, Schlienger JL, Prost A, So D, Archambeaud F, Ricard M, Benhamou E 2007 Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 92:2487-2495.
771. Spencer CA 2011 Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). J Clin Endocrinol Metab 96:3615-3627.
772. Taylor KP, Parkington D, Bradbury S, Simpson HL, Jefferies SJ, Halsall DJ 2011 Concordance between thyroglobulin antibody assays. Ann Clin Biochem 48: 367-369.
773. Giovanella L, Keller F, Ceriani L, Tozzoli R 2009 Heterophile antibodies may falsely increase or decrease thyroglobulin measurement in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clin Chem Lab Med 47:952-954.
774. Verburg FA, Waschle K, Reiners C, Giovanella L, Lentjes EG 2010 Heterophile antibodies rarely influence the measurement of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer patients. Horm Metab Res 42:736-739.

775. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, Rocchi R, Piaggi P, Sisti E, Grasso L, Basolo F, Ugolini C, Pinchera A, Vitti P 2012 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 97:2380-2387.
776. Giovanella L, Ceriani L 2011 Comparison of thyroglobulin antibody interference in first- and second-generation thyroglobulin immunoassays. Clin Chem Lab Med 49:1025-1027.
777. Stanojevic M, Savin S, Cvejic D, Djukic A, Jeremic M, Zivancevic SS 2009 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 23:341-346.
778. Stanojevic M, Savin S, Cvejic D, Dukic A, Zivancevic SS 2009 Correlation of thyroglobulin concentrations measured by radioimmunoassay and immunoradiometric assay and the influence of thyroglobulin antibody. J Immunoassay Immunochem 30:197-207.
779. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, Kievit J 2004 Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 61: 61-74.
780. Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, Hartl DM, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M 2005 Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 62:376-379.
781. Cherk MH, Francis P, Topliss DJ, Bailey M, Kalff V 2012 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) 76:734-740.
782. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, Pinchera A 2001 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 86:4092-4097.
783. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, Dicembrino F, Modoni S, Frusciante V, Di GA, Bruno R, Filetti S, Trischitta V 2006 Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, ^{131}I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid micro-carcinoma who have not undergone radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 91:60-63.
784. Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A, Ghossein R, Larson SM, Fleisher M, Tuttle RM 2004 Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 89:6010-6016.
785. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A 2003 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 88:1433-1441.
786. Deleted.
787. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimeo C, Bottoni A, Rossi L, Colato C, Zucchelli GC 2007 Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 67:434-441.
788. Spencer C, Fatemi S, Singer P, Nicoloff J, Lopresti J 2010 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 20: 587-595.
789. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR III, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC 1999 A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 84: 3877-3885.
790. David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, Busutti L, degli Uberti EC 2001 Serum thyroglobulin concentrations and (131)I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. J Nucl Med 42:1470-1475.
791. Mazzaferri EL, Kloos RT 2002 Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? J Clin Endocrinol Metab 87:1490-1498.
792. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT 2002 Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. Thyroid 12:37-43.
793. Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G 2002 Prognostic value of serial serum thyro-globulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest 25: 110-115.
794. Wartofsky L 2002 Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. Thyroid 12:583-590.
795. Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M, Links TP, Diamant M, van der Velde EA, Romijn JA, Smit JW 2002 Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in non-iodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? Clin Endocrinol (Oxf) 57:117-124.
796. Pacini F, Sabra MM, Tuttle RM 2011 Clinical relevance of thyroglobulin doubling time in the management of patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid 21: 691-692.
797. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT 1999 Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. Thyroid 9:435-441.
798. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE 2002 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 87:489-499.
799. Spencer CA 2004 Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. J Clin Endocrinol Metab 89:3702-3704.
800. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M 2002 Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 12:707-711.
801. Spencer C, Fatemi S 2013 Thyroglobulin antibody (TgAb) methods—strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 27:701-712.
802. Nygaard B, Bentzen J, Laurberg P, Pedersen SM, Bastholt L, Handberg A, Rytter C, Godballe C, Faber J 2012 Large discrepancy in the results of sensitive measurements of thyroglobulin antibodies in the follow-up on thyroid cancer: a diagnostic dilemma. Eur Thyroid J 1: 193-197.
803. Hoofnagle AN, Becker JO, Wener MH, Heinecke JW 2008 Quantification of thyroglobulin, a low-abundance serum protein, by immunoaffinity peptide enrichment and tandem mass spectrometry. Clin Chem 54:1796-1804.
804. Clarke NJ, Zhang Y, Reitz RE 2012 A novel mass spectrometry-based assay for the accurate measurement of thyroglobulin from patient samples containing antithyroglobulin autoantibodies. J Investig Med 60:1157-1163.
805. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Abraham D, Hoofnagle AN, Meikle AW 2013 Measurement of thyroglobulin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and plasma in the presence of antithyroglobulin autoantibodies. Clin Chem 59:982-990.
806. Hoofnagle AN, Roth MY 2013 Clinical review: improving the measurement of serum thyroglobulin with mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab 98:1343-1352.
807. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A 2003 Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 88:3668-3673.
808. Shin JH, Han BK, Ko EY, Kang SS 2007 Sonographic findings in the surgical bed after thyroidectomy: comparison of recurrent tumors and nonrecurrent lesions. J Ultrasound Med 26:1359-1366.
809. Bardet S, Malville E, Rame JP, Babin E, Samama G, De RD, Michels JJ, Reznik Y, Henry-Amar M 2008 Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 158:551-560.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

810. Torres MR, Nobrega Neto SH, Rosas RJ, Martins AL, Ramos AL, da Cruz TR 2014 Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? Thyroid 24:7-18.
811. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, Valcavi R 1999 Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid 9:105-111.
812. Baloch ZW, Barroeta JE, Walsh J, Gupta PK, LiVolsi VA, Langer JE, Mandel SJ 2008 Utility of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens of lymph nodes in the diagnosis of recurrent thyroid carcinoma. Cytojournal 5:1-8.
813. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A 2002 Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. J Clin Endocrinol Metab 87:1499-1501.
814. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di GA, Modoni S, Valle G, Frusciante V, Bisceglia M, Filetti S, Schlumberger M, Trischitta V 2003 Serum thyroglobulin and ^{131}I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. Eur J Endocrinol 148:19-24.
815. Aide N, Heutte N, Rame JP, Rousseau E, Loiseau C, Henry-Amar M, Bardet S 2009 Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation (131)I scintigraphy for thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 94:2075-2084.
816. Schmidt D, Szikszai A, Linke R, Bautz W, Kuwert T 2009 Impact of ^{131}I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radio-ablation. J Nucl Med 50:18-23.
817. Jeong SY, Lee SW, Kim HW, Song BI, Ahn BC, Lee J 2014 Clinical applications of SPECT/CT after first I-131 ablation in patients with differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 81:445-451.
818. Tharp K, Israel O, Hausmann J, Bettman L, Martin WH, Daitzchman M, Sandler MP, Delbeke D 2004 Impact of ^{131}I-SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carci-noma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31:1435-1442.
819. Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ 2011 Clinical applications of ^{124}I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38(Suppl 1):S48-S56.
820. Van Nostrand D, Moreau S, Bandaru VV, Atkins F, Chennupati S, Mete M, Burman K, Wartofsky L 2010 (124)I positron emission tomography versus (131)I planar imaging in the identification of residual thyroid tissue and/or metastasis in patients who have well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 20:879-883.
821. Phan HT, Jager PL, Paans AM, Plukker JT, Sturkenboom MG, Sluiter WJ, Wolffenbuttel BH, Dierckx RA, Links TP 2008 The diagnostic value of ^{124}I-PET in patients with differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35:958-965.
822. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW 2007 The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3:112-121.
823. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM 2006 Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. J Clin Endocrinol Metab 91:498-505.
824. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, Lumbroso J, Baudin E, Caillou B, Bidart JM, Schlumberger M 2011 Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? Endocr Relat Cancer 18:159-169.
825. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, Ewertz ME, Bournaud C, Wahl RL, Sherman SI, Ladenson PW, Schlumberger M 2009 Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 94:1310-1316.
826. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, Rho YS, Ahn HY, Kim JH, Lee IJ 2009 CT, MR, US, ^{18}F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur Radiol 19:634-642.
827. Takashima S, Sone S, Takayama F, Wang Q, Kobayashi T, Horii A, Yoshida JI 1998 Papillary thyroid carcinoma: MR diagnosis of lymph node metastasis. AJNR Am J Neuroradiol 19:509-513.
828. Gross ND, Weissman JL, Talbot JM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI 2001 MRI detection of cervical metastasis from differentiated thyroid carcinoma. Laryngoscope 111:1905-1909.
829. Toubert ME, Cyna-Gorse F, Zagdanski AM, Noel-Wekstein S, Cattan P, Billotey C, Sarfati E, Rain JD 1999 Cervicomediastinal magnetic resonance imaging in persistent or recurrent papillary thyroid carcinoma: clinical use and limits. Thyroid 9:591-597.
830. Wang JC, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, Matsuba H, Kobayashi S 2001 Tracheal invasion by thyroid carcinoma: prediction using MR imaging. AJR Am J Roentgenol 177:929-936.
831. Wang J, Takashima S, Matsushita T, Takayama F, Kobayashi T, Kadoya M 2003 Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. J Comput Assist Tomogr 27:18-25.
832. Lee DH, Kang WJ, Seo HS, Kim E, Kim JH, Son KR, Na DG 2009 Detection of metastatic cervical lymph nodes in recurrent papillary thyroid carcinoma: computed tomography versus positron emission tomography-computed tomography. J Comput Assist Tomogr 33:805-810.
833. Rosario PW, Mourao GF, dos Santos JB, Calsolari MR 2014 Is empirical radioactive iodine therapy still a valid approach to patients with thyroid cancer and elevated thyroglobulin? Thyroid 24:533-536.
834. Leboulleux S, El Bez I, I, Borget I, Elleuch M, Déandreis D, Al Ghuzlan A, Chougnet C, Bidault F, Mirghani H, Lumbroso J, Hartl D, Baudin E, Schlumberger M 2012 Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. Thyroid 22:832-838.
835. Wang PW, Wang ST, Liu RT, Chien WY, Tung SC, Lu YC, Chen HY, Lee CH 1999 Levothyroxine suppression of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 84:4549-4553.
836. Sugitani I, Fujimoto Y 2010 Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 95:4576-4583.
837. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, Gansevoort RT, Bakker SJ, Vredeveld EJ, van der Horst-Schrivers AN, van der Horst IC, Kamphuisen PW, Plukker JT, Links TP, Lefrandt JD 2013 Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. J Clin Oncol 31:4046-4053.
838. Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R 2006 Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. Thyroid 16:381-386.
839. Taillard V, Sardinoux M, Oudot C, Fesler P, Rugale C, Raingeard I, Renard E, Ribstein J, du CG 2011 Early detection of isolated left ventricular diastolic dysfunction in high-risk differentiated thyroid carcinoma patients on TSH-suppressive therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 75: 709-714.
840. Leeper RD 1973 The effect of ^{131}I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 36:1143-1152.
841. Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A 1982 Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. J Nucl Med 23:561-568.
842. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, Hejblum G 2001 Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 86:1568-1573.
843. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW 2007 Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. Cancer 110:1451-1456.
844. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M 2006 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 91:2892-2899.
845. Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, Pisharodi L 2001 Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. Surgery 130:971-977.
846. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR 2002 Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. AJR Am J Roentgenol 178:699-704.

847. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, Pereira AM, Smit JW 2003 Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 88:3184-3189.
848. Misra S, Meiyappan S, Heus L, Freeman J, Rotstein L, Brierley JD, Tsang RW, Rodin G, Ezzat S, Goldstein DP, Sawka AM 2013 Patients' experiences following local-regional recurrence of thyroid cancer: a qualitative study. J Surg Oncol 108:47-51.
849. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Dominguez JM, Shaha A, Tuttle RM 2012 Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. J Clin Endocrinol Metab 97:2706-2713.
850. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A 2011 Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma showing postoperative recurrence to the central neck. World J Surg 35:767-772.
851. Uchida H, Imai T, Kikumori T, Hayashi H, Sato S, Noda S, Idota A, Kiuchi T 2013 Long-term results of surgery for papillary thyroid carcinoma with local recurrence. Surg Today 43:848-853.
852. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW III, Sklar C, Vlamis V, Haase GM, La Quaglia MP 1998 Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. Ann Surg 227:533-541.
853. Robie DK, Dinauer CW, Tuttle RM, Ward DT, Parry R, McClellan D, Svec R, Adair C, Francis G 1998 The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer. J Pediatr Surg 33:1134-1138.
854. Chadwick D, Kinsman R, Walton P 2012 The British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons 2012. 4th edition. Dendrite Clinical Systems, Ltd, Oxfordshire, United Kingdom, pp 3-188.
855. Rosenthal MS, Angelos P, Cooper DS, Fassler C, Finder SG, Hays MT, Tendler B, Braunstein GD 2013 Clinical and professional ethics guidelines for the practice of thyroidology. Thyroid 23:1203-1210.
856. Yeh M, Bernet V, Ferris R, Loevner L, Mandel S, Orloff L, Randolph G, Steward D 2015 American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. Thyroid 25:3-14.
857. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, Steward DL, Tuttle RM 2014 Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. Thyroid 25:15-27.
858. Phelan E, Kamani D, Shin J, Randolph GW 2013 Neural monitored revision thyroid cancer surgery: surgical safety and thyroglobulin response. Otolaryngol Head Neck Surg 149:47-52.
859. Urken ML, Milas M, Randolph GW, Tufano R, Bergman D, Bernet V, Brett EM, Brierley JD, Cobin R, Doherty G, Klopper J, Lee S, Machac J, Mechanick JI, Orloff LA, Ross D, Smallridge RC, Terris DJ, Clain JB, Tuttle M 2015 A review of the management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well differentiated thyroid cancer: a multifactorial decision making guide created for the Thyroid Cancer Care Collaborative. Head Neck 37:605-614.
860. Merdad M, Eskander A, Kroeker T, Freeman JL 2012 Predictors of level II and Vb neck disease in metastatic papillary thyroid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 138:1030-1033.
861. Eskander A, Merdad M, Freeman JL, Witterick IJ 2013 Pattern of spread to the lateral neck in metastatic well-differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid 23:583-592.
862. Schuff KG 2011 Management of recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma: efficacy of the surgical option. J Clin Endocrinol Metab 96:2038-2039.
863. McCoy KL, Yim JH, Tublin ME, Burmeister LA, Ogilvie JB, Carty SE 2007 Same-day ultrasound guidance in reoperation for locally recurrent papillary thyroid cancer. Surgery 142:965-972.
864. Hughes DT, Laird AM, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM 2012 Reoperative lymph node dissection for recurrent papillary thyroid cancer and effect on serum thyroglobulin. Ann Surg Oncol 19:2951-2957.
865. Roh JL, Kim JM, Park CI 2011 Central compartment reoperation for recurrent/persistent differentiated thyroid cancer: patterns of recurrence, morbidity, and prediction of postoperative hypocalcemia. Ann Surg Oncol 18:1312-1318.
866. Shaha AR 2012 Recurrent differentiated thyroid cancer. Endocr Pract 18:600-603.
867. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL 2004 Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 130:819-824.
868. Clayman GL, Agarwal G, Edeiken BS, Waguespack SG, Roberts DB, Sherman SI 2011 Long-term outcome of comprehensive central compartment dissection in patients with recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma. Thyroid 21:1309-1316.
869. Clayman GL, Shellenberger TD, Ginsberg LE, Edeiken BS, El-Naggar AK, Sellin RV, Waguespack SG, Roberts DB, Mishra A, Sherman SI 2009 Approach and safety of comprehensive central compartment dissection in patients with recurrent papillary thyroid carcinoma. Head Neck 31:1152-1163.
870. Chao TC, Jeng LB, Lin JD, Chen MF 1997 Reoperative thyroid surgery. World J Surg 21:644-647.
871. Erbil Y, Sari S, Agcaoglu O, Ersoz F, Bayraktar A, Salmaslioglu A, Gozkun O, Adalet I, Ozarmagan S 2010 Radio-guided excision of metastatic lymph nodes in thyroid carcinoma: a safe technique for previously operated neck compartments. World J Surg 34:2581-2588.
872. Alzahrani AS, Raef H, Sultan A, Al Sobhi S, Ingemansson S, Ahmed M, Al Mahfouz A 2002 Impact of cervical lymph node dissection on serum TG and the course of disease in TG-positive, radioactive iodine whole body scan-negative recurrent/persistent papillary thyroid cancer. J Endocrinol Invest 25:526-531.
873. Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, Baudin E, Caillou B, Parmentier C, Schlumberger M 1998 Combination of radioiodine (^{131}I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 83:2675-2680.
874. Lee L, Steward DL 2008 Sonographically-directed neck dissection for recurrent thyroid carcinoma. Laryngoscope 118:991-994.
875. Steward DL 2012 Update in utility of secondary node dissection for papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 97:3393-3398.
876. Rubello D, Salvatori M, Casara D, Piotto A, Toniato A, Gross MD, Al-Nahhas A, Muzzio PC, Pelizzo MR 2007 99mTc-sestamibi radio-guided surgery of loco-regional ^{131}Iodine-negative recurrent thyroid cancer. Eur J Surg Oncol 33:902-906.
877. Deleted.
878. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, Haskjold OI, Groholt KK, Berner A, Bjoro T, Jorgensen LH 2011 Efficacy of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection treatment in patients with a limited number of metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 96:2750-2755.
879. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW 2013 Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected "recurrent" neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and ^{131}I therapy. Surgery 154:1448-1454.
880. Guenette JP, Monchik JM, Dupuy DE 2013 Image-guided ablation of postsurgical locoregional recurrence of biopsy-proven well-differentiated thyroid carcinoma. J Vasc Interv Radiol 24:672-679.
881. Park KW, Shin JH, Han BK, Ko EY, Chung JH 2011 Inoperable symptomatic recurrent thyroid cancers: preliminary result of radiofrequency ablation. Ann Surg Oncol 18:2564-2568.
882. Baek JH, Kim YS, Sung JY, Choi H, Lee JH 2011 Locoregional control of metastatic well-differentiated thyroid cancer by ultrasound-guided radiofrequency ablation. AJR Am J Roentgenol 197:W331-W336.
883. Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE 2006 Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. Ann Surg 244:296-304.
884. Shin JE, Baek JH, Lee JH 2013 Radiofrequency and ethanol ablation for the treatment of recurrent thyroid cancers: current status and challenges. Curr Opin Oncol 25:14-19.
885. Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim JH, Sung JY, Shin JH, Kim EK, Lee JH, Kim DW, Park JS, Kim KS, Baek SM, Lee Y, Chong S, Sim JS, Huh JY, Bae JI, Kim KT, Han SY, Bae MY, Kim YS, Baek JH 2012 Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. Korean J Radiol 13:117-125.
886. Papini E, Bizzarri G, Bianchini A, Valle D, Misischi I, Guglielmi R, Salvatori M, Solbiati L, Crescenzi A, Pacella CM, Gharib H 2013 Percutaneous ultrasound-guided laser ablation is effective for treating selected nodal metastases in papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 98:E92-E97.
887. Sabra MM, Grewal RK, Tala H, Larson SM, Tuttle RM 2012 Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy ^{131}I whole-body scans. Thyroid 22:877-883.
888. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, Evans DB, Clayman G, Sherman SI, Garden AS 2009 Postoperative external beam radio-therapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:1083-1091.
889. Romesser PB, Sherman EJ, Shaha AR, Lian M, Wong RJ, Sabra M, Rao SS, Fagin JA, Tuttle RM, Lee NY 2014 External beam radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non-anaplastic non-medullary thyroid cancer. J Surg Oncol 110:375-382.
890. Ge JH, Zhao RL, Hu JL, Zhou WA 2004 Surgical treatment of advanced thyroid carcinoma with aero-digestive invasion. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 39:237-240. (In Chinese.)
891. Avenia N, Ragusa M, Monacelli M, Calzolari F, Daddi N, Di CL, Semeraro A, Puma F 2004 Locally advanced thyroid cancer: therapeutic options. Chir Ital 56:501-508.
892. McCaffrey JC 2000 Evaluation and treatment of aero-digestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma. Cancer Control 7:246-252.
893. Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GF, Klempnauer J 1999 Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. Surgery 126:1078-1087.
894. Czaja JM, McCaffrey TV 1997 The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123:484-490.
895. Haymart MR, Muenz DG, Stewart AK, Griggs JJ, Banerjee M 2013 Disease severity and radioactive iodine use for thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 98:678-686.
896. Van Nostrand D 2009 The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 19:1381-1391.
897. Higashi T, Nishii R, Yamada S, Nakamoto Y, Ishizu K, Kawase S, Togashi K, Itasaka S, Hiraoka M, Misaki T, Konishi J 2011 Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective statistical analysis of 198 cases. J Nucl Med 52:683-689.
898. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, Moon DH, Sung TY, Yoon JH, Kim SC, Hong SJ, Shong YK 2011 Adjuvant radioactive therapy after reoperation for locoregionally recurrent papillary thyroid cancer in patients who initially underwent total thyroidectomy and high-dose remnant ablation. J Clin Endocrinol Metab 96:3695-3700.
899. Van Nostrand D, Wartofsky L 2007 Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 36:807-822, vii-viii.
900. Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L 2002 Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. Thyroid 12:121-134.
901. Chiesa C, Castellani MR, Vellani C, Orunesu E, Negri A, Azzeroni R, Botta F, Maccauro M, Aliberti G, Seregni E, Lassmann M, Bombardieri E 2009 Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging 53:546-561.
902. Lassmann M, Reiners C, Luster M 2010 Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. Endocr Relat Cancer 17:R161-R172.
903. Verburg FA, Hanscheid H, Biko J, Hategan MC, Lassmann M, Kreissl MC, Reiners C, Luster M 2010 Dosimetry-guided high-activity (131)I therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma: initial experience. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37:896-903.
904. Lassmann M, Hanscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M 2008 EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35:1405-1412.
905. Robbins RJ, Schlumberger MJ 2005 The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 46 Suppl 1:28S-37S.
906. Van Nostrand D, Atkins F, Moreau S, Aiken M, Kulkarni K, Wu JS, Burman KD, Wartofsky L 2009 Utility of the radioiodine whole-body retention at 48 hours for modifying empiric activity of 131-iodine for the treatment of metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 19:1093-1098.
907. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA 2003 Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. J Nucl Med 44:451-456.
908. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, Saenger EL 1983 Relation between effective radiation dose and outcome of radio-iodine therapy for thyroid cancer. N Engl J Med 309: 937-941.
909. Thomas SR, Maxon HR, Kereiakes JG 1976 In vivo quantitation of lesion radioactivity using external counting methods. Med Phys 03:253-255.
910. Holst JP, Burman KD, Atkins F, Umans JG, Jonklaas J 2005 Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. Thyroid 15:1321-1331.
911. Driedger AA, Quirk S, McDonald TJ, Ledger S, Gray D, Wall W, Yoo J 2006 A pragmatic protocol for I-131 rhTSH-stimulated ablation therapy in patients with renal failure. Clin Nucl Med 31:454-457.
912. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J 2005 Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radio-iodine in its treatment: a qualitative review. Endocr Relat Cancer 12:773-803.
913. Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees SA, Reiners C, Hanscheid H 2011 I-131 activities as high as safely administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 96:E1268-E1271.
914. Ma C, Xie J, Liu W, Wang G, Zuo S, Wang X, Wu F 2010 Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. Cochrane Database Syst Rev (11):CD008302.
915. Klubo-Gwiezdzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, Burman K, Jonklaas J, Mete M, Wartofsky L 2011 Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of ^{131}I for therapy of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 96:3217-3225.
916. Lee JJ, Chung JK, Kim SE, Kang WJ, Park do J, Lee DS, Cho BY, Lee MC 2008 Maximal safe dose of I-131 after failure of standard fixed dose therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Ann Nucl Med 22: 727-734.
917. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH 1998 Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 39:1531-1536.
918. Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, Robbins RJ, Larson SM 2004 Patient-specific dosimetry for ^{131}I thyroid cancer therapy using ^{124}I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. J Nucl Med 45:1366-1372.
919. Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A 2008 Optimized ^{124}I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 49:1017-1023.
920. Pettinato C, Monari F, Nanni C, Allegri V, Marcatili S, Civollani S, Cima S, Spezi E, Mazzarotto R, Fanti S 2012 Usefulness of ^{124}I PET/CT imaging to predict absorbed doses in patients affected by metastatic thyroid cancer and treated with ^{131}I. Q J Nucl Med Mol Imaging 56:509-514.
921. Reiners C, Biko J, Haenscheid H, Hebestreit H, Kirinjuk S, Baranowski O, Marlowe RJ, Demidchik E, Drozd V, Demidchik Y 2013 Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 98: 3039-3048.
922. Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, Filetti S, Bidart JM 2007 Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3:260-269.
923. Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, Aiken M, Burman K, Wartofsky L 2006 The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 16:1019-1023.
924. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, Chan CY 2006 Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. J Nucl Med 47:1587-1591.
925. Rudavsky AZ, Freeman LM 1997 Treatment of scan-negative, thyroglobulin-positive metastatic thyroid cancer using radioiodine ^{131}I and recombinant human thyroid stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab 82: 11-14.
926. Ringel MD, Ladenson PW 1996 Diagnostic accuracy of ^{131}I scanning with recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab 81:1724-1725.
927. Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners

C 2000 Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 85:3640-3645.
928. Mariani G, Ferdeghini M, Augeri C, Villa G, Taddei GZ, Scopinaro G, Boni G, Bodei L, Rabitti C, Molinari E, Bianchi R 2000 Clinical experience with recombinant human thyrotrophin (rhTSH) in the management of patients with differentiated thyroid cancer. Cancer Biother Radiopharm 15:211-217.
929. Perros P 1999 Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) in the radioablation of well-differentiated thyroid cancer: preliminary therapeutic experience. J Endocrinol Invest 22:30-34.
930. Lippi F, Capezzone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E, Pinchera A, Pacini F 2001 Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. Eur J Endocrinol 144:5-11.
931. Pellegriti G, Scollo C, Giuffrida D, Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V 2001 Usefulness of recombinant human thyrotropin in the radiometabolic treatment of selected patients with thyroid cancer. Thyroid 11:1025-1030.
932. Adler ML, Macapinlac HA, Robbins RJ 1998 Radio-iodine treatment of thyroid cancer with the aid of recombinant human thyrotropin. Endocr Pract 4:282-286.
933. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI 1997 Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 82:3637-3642.
934. Lau WF, Zacharin MR, Waters K, Wheeler G, Johnston V, Hicks RJ 2006 Management of paediatric thyroid carcinoma: recent experience with recombinant human thyroid stimulating hormone in preparation for radio-iodine therapy. Intern Med J 36:564-570.
935. Potzi C, Moameni A, Karanikas G, Preitfellner J, Becherer A, Pirich C, Dudczak R 2006 Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. Clin Endocrinol (Oxf) 65:519-523.
936. Vargas GE, Uy H, Bazan C, Guise TA, Bruder JM 1999 Hemiplegia after thyrotropin alfa in a hypothyroid patient with thyroid carcinoma metastatic to the brain. J Clin Endocrinol Metab 84:3867-3871.
937. Robbins RJ, Voelker E, Wang W, Macapinlac HA, Larson SM 2000 Compassionate use of recombinant human thyrotropin to facilitate radioiodine therapy: case report and review of literature. Endocr Pract 6:460-464.
938. Braga M, Ringel MD, Cooper DS 2001 Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. J Clin Endocrinol Metab 86:5148-5151.
939. Pons F, Carrio I, Estorch M, Ginjaume M, Pons J, Milian R 1987 Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Clin Nucl Med 12:644-647.
940. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, Robbins J 1999 Lithium as a potential adjuvant to ^{131}I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 84:912-916.
941. Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, Stokkel MP, Pereira AM, Morreau J, Kievit J, Romijn JA, Smit JW 2006 Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. Clin Endocrinol (Oxf) 64:617-624.
942. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, Ventroni G, Antonaci A, Vestri AR 2004 Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. Q J Nucl Med Mol Imaging 48: 12-19.
943. Lin JD, Chao TC, Chou SC, Hsueh C 2004 Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. Thyroid 14: 1091-1096.
944. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, Shah JP, Shaha AR 2003 Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. J Am Coll Surg 197:191-197.
945. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, Niederle B 2002 Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma—surgery or conventional therapy? Clin Endocrinol (Oxf) 56:377-382.
946. Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM, Robbins RJ 2000 Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. Thyroid 10: 261-268.
947. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C 1996 Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nucl Med 37:598-605.
948. Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID 1995 Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. J Clin Endocrinol Metab 80: 2041-2045.
949. Foote RL, Brown PD, Garces YI, McIver B, Kasperbauer JL 2003 Is there a role for radiation therapy in the management of Hürthle cell carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 56:1067-1072.
950. Pak H, Gourgiotis L, Chang WI, Guthrie LC, Skarulis MC, Reynolds JC, Merino MJ, Schrump DS, Libutti SK, Alexander HR Jr, Sarlis NJ 2003 Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: the NIH experience. J Surg Oncol 82:10-18.
951. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, Abbruzzese A, Lupoli G 2001 Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. Br J Cancer 84:1586-1590.
952. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, Ito K, Ito K, Tanaka S 1999 Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. J Clin Endocrinol Metab 84: 4043-4049.
953. Brose MS, Smit J, Capdevila J, Elisei R, Nutting C, Pitoia F, Robinson B, Schlumberger M, Shong YK, Takami H 2012 Regional approaches to the management of patients with advanced, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 12:1137-1147.
954. Sabra MM, Dominguez JM, Grewal RK, Larson SM, Ghossein RA, Tuttle RM, Fagin JA 2013 Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases. J Clin Endocrinol Metab 98:E829-E836.
955. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW 1962 The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 87:171-182.
956. Hebestreit H, Biko J, Drozd V, Demidchik Y, Burkhardt A, Trusen A, Beer M, Reiners C 2011 Pulmonary fibrosis in youth treated with radioiodine for juvenile thyroid cancer and lung metastases after Chernobyl. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38:1683-1690.
957. Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, Gunalp B, Ozguven MA 2004 Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31:825-830.
958. Hod N, Hagag P, Baumer M, Sandbank J, Horne T 2005 Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. Clin Nucl Med 30:387-390.
959. Van Nostrand D, Freitas J 2006 Side effects of ^{131}I for ablation and treatment of well differentiated thyroid carcinoma. In: Wartofsky L, Van Nostrand D (eds) Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management. 2nd edition. Humana Press, Totowa, NJ, pp 459-485.
960. Lang BH, Wong IO, Wong KP, Cowling BJ, Wan KY 2012 Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. Surgery 151:844-850.
961. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP 2009 Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid 19:451-457.
962. Fatourechi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA 2002 Lack of impact of radioiodine therapy in tg-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 87:1521-1526.
963. Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK 2003 Effects of therapeutic doses of ^{131}I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative ^{131}I whole-body scan: comparative study. Clin Endocrinol (Oxf) 58:421-427.
964. Ma C, Kuang A, Xie J 2009 Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma with thyroglobulin positive and radioactive iodine negative metastases. Cochrane Database Syst Rev1-38.
965. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, Robbins RJ 2001 Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. Thyroid 11:1169-1175.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

966. Salvatore B, Paone G, Klain M, Storto G, Nicolai E, D'Amico D, Della Morte AM, Pace L, Salvatore M 2008 Fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer and elevated thyroglobulin after total thyroidectomy and (131)I ablation. Q J Nucl Med Mol Imaging 52:2-8.
967. Kloos RT 2008 Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 93:1519-1525.
968. van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, Dullaart RP, Links TP 2003 Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. Eur J Endocrinol 148:589-596.
969. Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H, Ozmen O, Onsel C, Uslu I 2004 Treatment of iodine-negative thyroglobulin-positive thyroid cancer: differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31:1500-1504.
970. Yim JH, Kim EY, Bae KW, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Yoon JH, Shong YK 2013 Long-term consequence of elevated thyroglobulin in differentiated thyroid cancer. Thyroid 23:58-63.
971. Black EG, Sheppard MC, Hoffenberg R 1987 Serial serum thyroglobulin measurements in the management of differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 27:115-120.
972. Huang SH, Wang PW, Huang YE, Chou FF, Liu RT, Tung SC, Chen JF, Kuo MC, Hsieh JR, Hsieh HH 2006 Sequential follow-up of serum thyroglobulin and whole body scan in thyroid cancer patients without initial metastasis. Thyroid 16:1273-1278.
973. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F 1997 ^{131}I therapy for elevated thyroglobulin levels. Thyroid 7:273-276.
974. Ma C, Xie J, Kuang A 2005 Is empiric ^{131}I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative ^{131}I whole-body scanning results? J Nucl Med 46:1164-1170.
975. Chao M 2010 Management of differentiated thyroid cancer with rising thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan. Clin Oncol (R Coll Radiol) 22:438-447.
976. Sinha P, Conrad GR, West HC 2011 Response of thyroglobulin to radioiodine therapy in thyroglobulin-elevated negative iodine scintigraphy (TENIS) syndrome. Anticancer Res 31:2109-2112.
977. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ 1994 Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 79:98-105.
978. Kim WG, Ryu JS, Kim EY, Lee JH, Baek JH, Yoon JH, Hong SJ, Kim ES, Kim TY, Kim WB, Shong YK 2010 Empiric high-dose 131-iodine therapy lacks efficacy for treated papillary thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin, but negative cervical sonography and ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. J Clin Endocrinol Metab 95:1169-1173.
979. Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y, Drozd V 2011 Favourable course of disease after incomplete remission on (131)I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38:651-655.
980. Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C 1988 Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. J Nucl Med 29:1790-1794.
981. Walter MA, Turtschi CP, Schindler C, Minnig P, Muller-Brand J, Muller B 2007 The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. J Nucl Med 48:1620-1625.
982. Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA 2002 Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 87:5817-5820.
983. Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, Brewster DH, Scelo G, Pukkala E, Hemminki K, Anderson A, Tracey E, Friis S, McBride ML, Kee-Seng C, Pompe-Kirn V, Kliewer EV, Tonita JM, Jonasson JG, Martos C, Boffetta P, Brennan P 2006 Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. J Clin Endocrinol Metab 91:1819-1825.
984. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, Straus S, Brierley JD, Tsang RW, Gafni A, Rotstein L, Sawka AM 2007 Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Thyroid 17:1277-1288.
985. Almeida JP, Sanabria AE, Lima EN, Kowalski LP 2011 Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. Head Neck 33:686-690.
986. Mandel SJ, Mandel L 2003 Radioactive iodine and the salivary glands. Thyroid 13:265-271.
987. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi Y, Noguchi S 2005 Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? J Nucl Med 46:261-266.
988. Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, Freudenberg L, Eising E, Hilbel T, Bockisch A, Stahl A 2010 The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using ^{124}I PET(/CT) imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37:2298-2306.
989. Van Nostrand D, Bandaru V, Chennupati S, Wexler J, Kulkarni K, Atkins F, Mete M, Gadwale G 2010 Radiopharmacokinetics of radioiodine in the parotid glands after the administration of lemon juice. Thyroid 20:1113-1119.
990. Bomeli SR, Schaitkin B, Carrau RL, Walvekar RR 2009 Interventional sialendoscopy for treatment of radioiodine-induced sialadenitis. Laryngoscope 119:864-867.
991. Prendes BL, Orloff LA, Eisele DW 2012 Therapeutic sialendoscopy for the management of radioiodine sialadenitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 138:15-19.
992. Bhayani MK, Acharya V, Kongkiatkamon S, Farah S, Roberts DB, Sterba J, Chambers MS, Lai SY 2015 Sialendoscopy for patients with radioiodine-induced sialadenitis and xerostomia. Thyroid 25:834-838.
993. Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR, Vassilopoulou-Sellin R 2001 The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. Cancer 92:225-231.
994. Perry WF, Hughes JF 1952 The urinary excretion and thyroid uptake of iodine in renal disease. J Clin Invest 31:457-463.
995. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C 2002 Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. Postgrad Med J 78:92-93.
996. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L 1995 Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 36:21-27.
997. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP 2008 A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol (Oxf) 69:479-490.
998. Wu JX, Young S, Ro K, Li N, Leung AM, Chiu HK, Harari A, Yeh MW 2015 Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 25:133-138.
999. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, Pinchera A, Parmentier C 1996 Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. J Nucl Med 37:606-612.
1000. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbe M, Ceccarelli C, Schvartz C, Henri-Amar M, Bardet S, De Vathaire F 2008 Therapeutic administration of ^{131}I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. J Nucl Med 49:845-852.
1001. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F 2001 ^{131}I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. J Clin Endocrinol Metab 86:3512-3515.
1002. Bakheet SM, Powe J, Hammami MM 1998 Unilateral radioiodine breast uptake. Clin Nucl Med 23:170-171.
1003. Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurley JR, Brierley JD, Edinboro CH, Rosenthal D, Thomas MJ, Wexler JA, Asamoah E, Avram AM, Milas M, Greenlee C 2011 Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine ^{131}I : practice recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid 21:335-346.
1004. Bernard N, Jantzem H, Becker M, Pecriaux C, Benard-Laribiere A, Montastruc JL, Descotes J, Vial T 2015 Severe adverse effects of bromocriptine in lactation inhibition: a pharmacovigilance survey. BJOG 122:1244-1251.
1005. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D 2000 Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 27:503-507.
1006. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C 2002 Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 56: 755-758.

1007. Lushbaugh CC, Casarett GW 1976 The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. Cancer 37:1111-1125.
1008. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ 1976 Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ^{131}I for thyroid cancer. J Nucl Med 17:460-464.
1009. Mazzaferri EL 2002 Gonadal damage from ^{131}I therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 57:313-314.
1010. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, Pacini F 2014 Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Lancet Diabetes Endocrinol 2:356-358.
1011. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J 2009 New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 45:228-247.
1012. Schlumberger M, Sherman SI 2012 Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. Eur J Endocrinol 166:5-11.
1013. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlumberger MJ 2014 Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 384:319-328.
1014. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Hiram M, Kim SB, Krzyzanowska MK, Sherman SI 2014 A phase 3, multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with ^{131}I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). J Clin Oncol 32:5S. (Abstract.).
1015. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben HM, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP 2011 Adjuvant wholebrain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol 29:134-141.
1016. Bonichon F, Palussière J, Godbert Y, Pulido M, Descat E, Devillers A, Meunier C, Leboulleux S, de Baère T, Galy-Lacour C, Lagoarde-Segot L, Cazeau AL 2013 Diagnostic accuracy of ^{18}F-FDG PET/CT for assessing response to radiofrequency ablation treatment in lung metastases: a multicentre prospective study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 40:1817-1827.
1017. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, Mayr NA, Wang JZ, Papiez L, Teh BS, lgarry RC, Cardenes HR, Timmerman RD 2010 Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. Nat Rev Clin Oncol 7:44-54.
1018. Lo SS, Fakiris AJ, Teh BS, Cardenes HR, Henderson MA, Forquer JA, Papiez L, lgarry RC, Wang JZ, Li K, Mayr NA, Timmerman RD 2009 Stereotactic body radiation therapy for oligometastases. Expert Rev Anticancer Ther 9:621-635.
1019. de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, Lassau N, Marteau V, Lasser P, Roche A 2000 Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. AJR Am J Roentgenol 175:1619-1625.
1020. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS 2001 Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. Radiology 221:159-166.
1021. de Baere T, Palussiere J, Auperin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, Dromain C, Ravaud A, Tebboune N, Boige V, Malka D, Lafont C, Ducreux M 2006 Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. Radiology 240:587-596.
1022. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, Helmberger T, Gillams AR, Frilling A, Ambrogi M, Bartolozzi C, Mussi A 2008 Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). Lancet Oncol 9:621-628.
1023. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, Farrell MA, Maus TP, Welch TJ, Wong GY, Sloan JA, Novotny PJ, Petersen IA, Beres RA, Regge D, Capanna R, Saker MB, Gronemeyer DH, Gevargez A, Ahrar K, Choti MA, de Baere TJ, Rubin J 2004 Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. J Clin Oncol 22:300-306.
1024. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, Hanna L, Blume JD, Ahrar K, Lopez R, Safran H, DiPetrillo T 2010 Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. Cancer 116:989-997.
1025. Deandreis D, Leboulleux S, Dromain C, Auperin A, Coulot J, Lumbroso J, Deschamps F, Rao P, Schlumberger M, de Baere T 2011 Role of FDG PET/CT and chest CT in the follow-up of lung lesions treated with radiofrequency ablation. Radiology 258:270-276.
1026. Wertenbroek MW, Links TP, Prins TR, Plukker JT, van der Jagt EJ, de Jong KP 2008 Radiofrequency ablation of hepatic metastases from thyroid carcinoma. Thyroid 18:1105-1110.
1027. Quan GM, Pointillart V, Palussiere J, Bonichon F 2012 Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma. Thyroid 22:125-130.
1028. Kurup AN, Callstrom MR 2010 Ablation of skeletal metastases: current status. J Vasc Interv Radiol 21:S242-S250.
1029. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC 2003 Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. Cancer 98:356-362.
1030. Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I, Carrat X, Lagarde P, Cazeau AL, Italiano A, Sargos P, Kantor G, Loiseau H, Bonichon F 2014 Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients. Thyroid 24:270-276.
1031. Chow CJ, Habermann EB, Abraham A, Zhu Y, Vickers SM, Rothenberger DA, Al-Refaie WB 2013 Does enrollment in cancer trials improve survival? J Am Coll Surg 216:774-780.
1032. Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ 2013 Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic literature review. Thyroid 23:392-407.
1033. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, Gomez JM, Bonichon F, Leenhardt L, Soufflet C, Licour M, Schlumberger MJ 2012 Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 13:897-905.
1034. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI 2015 Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 372:621-630.
1035. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, Kane MA, Sherman E, Kim S, Bycott P, Tortorici M, Shalinsky DR, Liau KF, Cohen RB 2008 Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. J Clin Oncol 26:4708-4713.
1036. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, Rubin J, Sideras K, Morris JC III, McIver B, Burton JK, Webster KP, Bieber C, Traynor AM, Flynn PJ, Goh BC, Tang H, Ivy SP, Erlichman C 2010 Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodinerefractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. Lancet Oncol 11:962-972.
1037. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, Bauman JE, Martins RG 2010 Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodinerefractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res 16:5260-5268.
1038. Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C 1990 Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. Tumori 76:480-483.
1039. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK 2012 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 30:871-877.
1040. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E 2012 Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. Eur J Endocrinol 167:643-650.
1041. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, Harrington KJ, Marais R, Nutting CM 2011 Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. Eur J Endocrinol 165:315-322.

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

1042. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M, Shah MH 2009 Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. J Clin Oncol 27:1675-1684.
1043. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS 2008 Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. J Clin Oncol 26:4714-4719.
1044. Carhill AA, Cabanillas ME, Jimenez C, Waguespack SG, Habra MA, Hu M, Ying A, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF, Sherman SI, Busaidy NL 2013 The noninvestigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: establishing a standard for patient safety and monitoring. J Clin Endocrinol Metab 98:31-42.
1045. Bible KC, Ain KB, Rosenthal MS 2014 Protein kinase inhibitor therapy in advanced thyroid cancer: ethical challenges and potential solutions. Int J Endocr Oncol 1:145-151.
1046. Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, Giraudet AL, Do Cao C, Chougnet CN, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M, de la Fouchardiere C 2014 Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. Eur J Endocrinol 170:575-582.
1047. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Carteni G, Ricevuto E, Tudini M, Ficorella C, Romano C, Aieta M, Giordano A, Giuliano M, Gonnella A, De Nunzio C, Rizzo M, Montesarchio V, Ewer M, De Placido S 2009 Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. Ann Oncol 20:1535-1542.
1048. Harris PJ, Bible KC 2011 Emerging therapeutics for advanced thyroid malignancies: rationale and targeted approaches. Expert Opin Investig Drugs 20:1357-1375.
1049. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB 2012 Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 380:358-365.
1050. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, Hamid O, Infante JR, Millward M, Pavlick AC, O'Day SJ, Blackman SC, Curtis CM, Lebowitz P, Ma B, Ouellet D, Kefford RF 2012 Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet 379:1893-1901.
1051. Kudchadkar R, Paraiso KH, Smalley KS 2012 Targeting mutant BRAF in melanoma: current status and future development of combination therapy strategies. Cancer J 18:124-131.
1052. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, Pentlow KS, Zanzonico PB, Haque S, Gavane S, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Dominguez JM, Shen R, Tuttle RM, Larson SM, Fagin JA 2013 Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med 368:623-632.
1053. Spano JP, Vano Y, Vignot S, De La Motte RT, Hassani L, Mouawad R, Menegaux F, Khayat D, Leenhardt L 2012 GEMOX regimen in the treatment of metastatic differentiated refractory thyroid carcinoma. Med Oncol 29:1421-1428.
1054. Farooki A, Leung V, Tala H, Tuttle RM 2012 Skeletalrelated events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 97:2433-2439.
1055. Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D, Keane M, Gil M, Davies C, Burkinshaw R, Houston SJ, Grieve RJ, Barrett-Lee PJ, Thorpe H 2011 Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. Breast Cancer Res Treat 127:429-438.
1056. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, Murphy R, Mason T, Cameron D 2005 Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. Br J Cancer 92:1869-1876.
1057. Orita Y, Sugitani I, Toda K, Manabe J, Fujimoto Y 2011 Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 21:31-35.
1058. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynskyy B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S 2012 Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. Eur J Cancer 48:3082-3092.
1059. Cancer Genome Atlas Research Network 2014 Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 159:676-690.
1060. Goldfarb M, Casillas J 2014 Unmet information and support needs in newly diagnosed thyroid cancer: comparison of adolescents/young adults (AYA) and older patients. J Cancer Surviv 8:394-401.
1061. Banach R, Bartes B, Farnell K, Rimmele H, Shey J, Singer S, Verburg FA, Luster M 2013 Results of the Thyroid Cancer Alliance international patient/survivor survey: Psychosocial/informational support needs, treatment side effects and international differences in care. Hormones (Athens) 12:428-438.
1062. O'Brien MA, Whelan TJ, Villasis-Keever M, Gafni A, Charles C, Roberts R, Schiff S, Cai W 2009 Are cancerrelated decision aids effective? A systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 27:974-985.
1063. Spiegle G, Al-Sukhni E, Schmocker S, Gagliardi AR, Victor JC, Baxter NN, Kennedy ED 2013 Patient decision aids for cancer treatment: are there any alternatives? Cancer 119:189-200.
1064. Sawka AM, Straus S, Rotstein L, Brierley JD, Tsang RW, Asa S, Segal P, Kelly C, Zahedi A, Freeman J, Solomon P, Anderson J, Thorpe KE, Gafni A, Rodin G, Goldstein DP 2012 Randomized controlled trial of a computerized decision aid on adjuvant radioactive iodine treatment for patients with early-stage papillary thyroid cancer. J Clin Oncol 30:2906-2911.
1065. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S 2011 Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 96:1283-1291.
1066. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A 2005 Ultrasonographically and anatomopathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. World J Surg 29:917-920.
1067. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A 2006 Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid. World J Surg 30:91-99.
1068. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ 2015 Redifferentiation of iodine-refractory $BRAF^{V600E}$-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. Clin Cancer Res 21:1028-1035.
1069. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M 2012 Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 366:2443-2454.
1070. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthy S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM 2012 Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 366:2455-2465.
1071. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS, Dronca R, Gangadhar TC, Patnaik A, Zarour H, Joshua AM, Gergich K, Elassaiss-Schaap J, Algazi A, Mateus C, Boasberg P, Tumeh PC, Chmielowski B, Ebbinghaus SW, Li XN, Kang SP, Ribas A 2013 Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med 369:134-144.
1072. Husson O, Haak HR, Mols F, Nieuwenhuijzen GA, Nieuwlaat WA, Reemst PH, Huysmans DA, Toorians AW, van de Poll-Franse LV 2013 Development of a disease-specific health-related quality of life questionnaire (THYCA-QoL) for thyroid cancer survivors. Acta Oncol 52:447-454.
1073. Sawka AM, Naeem A, Jones J, Lowe J, Segal P, Goguen J, Gilbert J, Zahedi A, Kelly C, Ezzat S 2014 Persistent posttreatment fatigue in thyroid cancer survivors: a scoping review. Endocrinol Metab Clin North Am 43:475-494.
1074. To J, Goldberg AS, Jones J, Zhang J, Lowe J, Ezzat S, Gilbert J, Zahedi A, Segal P, Sawka AM 2014 A systematic review of randomized con-

trolled trials for management of persistent post-treatment fatigue in thyroid cancer survivors. Thyroid 25:198-210.
1075. Bresner L, Banach R, Rodin G, Thabane L, Ezzat S, Sawka AM2015 Cancer-related worry in Canadian thyroid cancer survivors. J Clin Endocrinol Metab 100:977-985.
1076. Cibas ES, Ali SZ 2009 The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol 132: 658-665.
1077. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A 2010 Thyroid cancer staging. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds) AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. Springer-Verlag, New York, pp 59-64.
1078. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Calsolari MR 2012 Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/mL as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. Thyroid 22:1140-1143.

Address correspondence to:
Bryan R. Haugen, MD
University of Colorado School of Medicine
Aurora, CO
E-mail: bryan.haugen@ucdenver.edu

© AMERICAN THYROID ASSOCIATION, © MARY ANN LIEBERT, INC.
DOI: 10.1089/THY.2015.0020

GAEM

Georgian Association of Endocrinology and Metabolism

საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაცია

კავშირები ცვლილებებისთვის

- ერთად ენდოკრინოლოგიის განვითარებისთვის
- პაციენტთა განათლება ჯანმრთელი მომავლისთვის
- უწყვეტი სამედიცინო განათლება პროფესიული ზრდისთვის

კლინიკური პრაქტიკის სამედიცინო გაიდლაინები მუდმივად განვითარებადი დებულებებია, რომლებიც ეხმარება ექიმებს რაციონალური სამედიცინო გადაწყვეტილების მიღებაში, თუმცა, გაიდლაინები არ შეიძლება, ჩაითვალოს კლინიცისტის დამოუკიდებელი მსჯელობის შემცვლელად ან უნივერსალურ სამედიცინო რჩევად.

ამ გაიდლაინის სამიზნე აუდიტორიაა ექიმები, რომლებიც მუშაობენ ფარისებრი ჯირკვლის კვანძებისა და ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მქონე პაციენტებთან. მოცემულ დოკუმენტებში წარმოდგენილი მასალების უმეტესი ნაწილი ეყრდნობა კლინიკური კვლევებიდან მიღებულ მონაცემებს. საეჭვო საკითხებში გამოყენებულია ექსპერტთა მოსაზრებები. აღნიშნული გაიდლაინი გამოქვეყნების მომენტისთვის მოცემულ სფეროში დაგროვებულ ცოდნას ასახავს. ვინაიდან მოსალოდნელია ხშირი ცვლილებები, აუცილებელია მისი პერიოდული გადახედვა. პროფესიონალებს ეძლევათ რჩევა, ეს ინფორმაცია გამოიყენონ საკუთარ კლინიკურ მსჯელობასთან ერთად და არა მის ნაცვლად. წარმოდგენილი რეკომენდაციები შესაძლოა, ვერ აღმოჩნდეს ყველა სიტუაციისთვის ადეკვატური. ამ გაიდლაინების მიხედვით მიღებული ნებისმიერი გადაწყვეტილება უნდა შეესაბამებოდეს ადგილობრივ რესურსებსა და ინდივიდუალურ ვითარებას.

გაიდლაინის გამოცემის სპონსორი: GM PHARMA

www.gaem.ge | info@gaem.ge | fb.com/gaem.ge