

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD532728>

Современный взгляд на основные аспекты подготовки пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы к радиойодтерапии: научный обзор

М.В. Рейнберг, К.Ю. Слащук, А.А. Трухин, К.И. Аврамова, М.С. Шеремета

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Рак щитовидной железы — наиболее распространённая опухоль эндокринной системы, составляющая 1–3% всех злокачественных новообразований (по состоянию на 2021 год). В 90% случаев выявляют дифференцированные формы — папиллярный и фолликулярный варианты — обладающие относительно благоприятным прогнозом.

Комбинация хирургического лечения и последующей супрессивной гормональной терапии, радиойодтерапии, обеспечивают благоприятный прогноз у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы. Тем не менее сохраняется вероятность недостаточного ответа на радиойодтерапию, что может быть ассоциировано со многими факторами, включая этап подготовки к её проведению. На сегодняшний день сохраняется актуальным вопрос о выборе оптимального метода подготовки пациента к терапии радиоактивным йодом.

В публикации представлен обзор научной литературы, посвящённой аспектам подготовки пациента с высокодифференцированным раком щитовидной железы к проведению терапии радиоактивным йодом. Освещены и обобщены принципы подготовки пациентов на основании рекомендаций ведущих экспертных сообществ и публикаций по данной теме, приняты во внимание нежелательные явления, ассоциированные с радиойодтерапией, качество жизни пациентов, эффективность и отдалённые результаты лечения.

Основная цель обзора — составить целостное представление о методах подготовки пациента с высокодифференцированным раком щитовидной железы к проведению радиойодтерапии, осветить существующие проблемы и перспективные направления исследований с целью модернизации лечения в сторону персонализированной терапии.

Был проведен поиск научных статей и обзоров, опубликованных до конца января 2023 года, в базах данных National Library of Medicine, The Cochrane Library и Google Scholar по следующим ключевым словам: подготовка к радиойодтерапии, тиреотропин альфа, отмена тиреоидных гормонов, побочные эффекты, йод-ограниченная диета, сиалоаденит, первичный гипотиреоз, качество жизни, тиреоидэктомия, дифференцированный рак щитовидной железы, эффективность радиойодтерапии — в их различных комбинациях. Использовались рекомендации по высокодифференцированному раку щитовидной железы следующих научных сообществ: Российские клинические рекомендации по высокодифференцированному раку щитовидной железы, American Thyroid Association, European Thyroid Association, The National Comprehensive Cancer Network, European Association of Nuclear Medicine, British Thyroid Association, European Society for Medical Oncology. Критериями исключения были статьи, не доступные в полном объёме, не на английском или русском языках, систематические обзоры на аналогичную тему. Всего было отобрано и проанализировано 124 источника, выделены общие тенденции современного подхода к подготовке пациентов к терапии радиоактивным йодом и актуальные проблемы, освещены концепции оптимизации подготовки к радиойодтерапии в рамках персонализации терапии, сформированы результаты и выводы.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы; терапия радиоактивным йодом; йод-ограниченная диета; тиреотропин альфа; методы подготовки; нежелательные явления.

Как цитировать:

Рейнберг М.В., Слащук К.Ю., Трухин А.А., Аврамова К.И., Шеремета М.С. Современный взгляд на основные аспекты подготовки пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы к радиойодтерапии: научный обзор // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 543–568.

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD532728>

Рукопись получена: 08.07.2023

Рукопись одобрена: 05.09.2023

Опубликована online: 10.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD532728>

Preparation for radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer: a modern perspective (a review)

Maria V. Reinberg, Konstantin Yu. Slashchuk, Alexey A. Trukhin, Karina I. Avramova, Marina S. Sheremeta

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Thyroid cancer is the most prevalent tumor of the endocrine system, accounting for 1%–3% of all malignant neoplasms as of 2021. Differentiated forms, papillary and follicular, with a relatively favorable prognosis, are detected in 90% of cases. The combination of surgical treatment, subsequent suppressive hormonal therapy, and radioiodine therapy provides a favorable prognosis in patients with differentiated thyroid cancer. However, an insufficient response to radioiodine therapy may be possible, which may be associated with multiple factors, including the preparation step for radioiodine therapy. To date, the question of choosing the optimal method of patient preparation remains relevant. This paper presents a review of the scientific literature on the preparation of patients with differentiated thyroid cancer for radioiodine therapy. The principles of preparation are based on the recommendations of leading expert societies, and publications related to this topic are highlighted and summarized, including the adverse events associated with radioiodine therapy, quality of life, efficacy, and long-term results of treatment. The main purpose of this review was to provide a comprehensive insight into the methods of preparing a patient with differentiated thyroid cancer for radioiodine therapy, highlight existing problems and promising areas of research, and modernize treatment toward personalized therapy. Scientific articles and reviews from the National Library of Medicine, Cochrane Library, and Google Scholar databases, published up to the end of January 2023, were searched by the keywords listed below in their various combinations. Recommendations from the following scientific communities were used: Russian Clinical Guidelines for Differentiated Thyroid Cancer, American Thyroid Association, European Thyroid Association, National Comprehensive Cancer Network, European Association of Nuclear Medicine, British Thyroid Association, and European Society for Medical Oncology. Articles not available in full, not in English or Russian, or systematic reviews of a similar topic, were excluded. In total, 124 sources were selected and analyzed, general tendencies of modern approaches to preparation for radioiodine therapy and actual problems were highlighted, concepts of optimization of preparation for radioiodine therapy within the framework of personalized therapy were covered, and results and conclusions were presented.

Keywords: differentiated thyroid cancer; radioiodine therapy; low-iodine diet; thyrotropin alpha; methods of preparation; side effects

To cite this article:

Reinberg MV, Slashchuk KYu, Trukhin AA, Avramova KI, Sheremeta MS. Preparation for radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer: a modern perspective (a review). *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):543–568. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD532728>

Received: 08.07.2023

Accepted: 05.09.2023

Published online: 10.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD532728>

目前对分化型甲状腺癌患者放射性碘治疗准备工作主要方面的看法：文献综述

Maria V. Reinberg, Konstantin Yu. Slashchuk, Alexey A. Trukhin, Karina I. Avramova, Marina S. Sheremeta

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

简评

甲状腺癌是内分泌系统中最常见的肿瘤。它占有恶性肿瘤的1%–3%（截至2021年）。在90%的病例中，可发现分化型甲状腺癌（乳头状癌和滤泡状癌）。它们的预后相对较好。

对于高分化甲状腺癌患者来说，手术治疗和随后的激素抑制治疗、放射性碘治疗相结合的预后良好。不过，放射性碘治疗仍有可能出现反应不充分的情况。这可能与许多因素有关，包括准备阶段。迄今为止，如何选择最佳的放射性碘治疗准备方法仍是一个重要问题。

该出版物对有关高分化甲状腺癌患者接受放射性碘治疗的准备问题的科学文献进行了综述。根据主要专家团体的建议和有关该主题的出版物，我们对患者准备工作的原则进行了介绍和总结。文章还考虑了（1）与放射性碘治疗相关的不良反应；（2）患者的生活质量；（3）疗效；（4）治疗的长期结果。

这篇综述的主要目的是提供一个全面的视角，介绍为高分化甲状腺癌患者接受放射性碘治疗做准备的方法，强调现有的问题和有前途的研究方向，以便使治疗现代化，实现个性化治疗。

在National Library of Medicine、The Cochrane Library和Google Scholar数据库中检索了截至2023年1月底发表的科学文章和综述。检索时使用了以下关键词：为放射性碘治疗做准备、促甲状腺素 α 、停用甲状腺激素、副作用、禁碘饮食、涎腺炎、原发性甲状腺功能减退症、生活质量、甲状腺切除术、分化型甲状腺癌、放射性碘治疗的疗效。采用了以下科学界关于高分化甲状腺癌的建议：俄罗斯高分化甲状腺癌临床指南、美国甲状腺协会、欧洲甲状腺协会、American Thyroid Association、European Thyroid Association、The National Comprehensive Cancer Network、European Association of Nuclear Medicine、British Thyroid Association、European Society for Medical Oncology。排除标准为：未提供全文的文章；非英语或俄语文章；类似主题的系统综述。共选择并分析了124个资料来源。本文强调现代放射性碘治疗患者准备工作的总体趋势和当前存在的问题，指出在治疗个性化框架内优化放射性碘治疗准备的概念，最后得出结论。

关键词：分化型甲状腺癌；放射性碘治疗；禁碘饮食；促甲状腺素 α ；准备方法；不良反应。

引用本文：

Reinberg MV, Slashchuk KYu, Trukhin AA, Avramova KI, Sheremeta MS. 目前对分化型甲状腺癌患者放射性碘治疗准备工作主要方面的看法：文献综述. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):543–568. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD532728>

收到：08.07.2023

接受：05.09.2023

发布日期：10.10.2023

ВВЕДЕНИЕ

Структура рака щитовидной железы (ЩЖ) представлена пятью гистологическими типами:

- папиллярный (80–85%);
- фолликулярный (10–15%);
- медуллярный (5%);
- низкодифференцированный (1%);
- анапластический (0,1–0,2%).

Первые два типа относятся к высокодифференцированным формам рака и отличаются относительно благоприятным прогнозом. Удельный вес в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире составляет от 1 до 3% всех впервые выявленных случаев.

Среди узловых образований ЩЖ до 5% случаев (по некоторым данным — до 20%) приходится на рак [1], при этом среднегодовой темп прироста числа заболевших составляет 3%. С 2011 года заболеваемость увеличилась на 36%, со стабильно низкими показателями смертности [2]. Связано это, в первую очередь, с улучшением методов диагностики, в том числе — увеличением доступности и качества ультразвукового исследования.

Несмотря на хороший ответ на хирургическое лечение и радиойодтерапию (РЙТ), у 20% больных может выявляться рецидив заболевания, причём в таком случае в 8% наблюдений ставят неблагоприятный прогноз [1]. Смертность от рака ЩЖ в России за 2021 год составила 996 человек на 100 000 населения. За период с 2011 по 2021 год наблюдался статистически значимый прирост «грубого» показателя заболеваемости детей до 15 лет злокачественными новообразованиями ЩЖ (40%) [2].

Пациенты с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ), включая группу высокого риска рецидива, имеют в целом благоприятный профиль общей выживаемости: около 90–95% в случае ответа на терапию радиоактивным йодом [3]. Прогноз несколько хуже у пациентов с отдалёнными метастазами, неполным ответом после первого курса РЙТ и распространёнными формами заболевания: 10- и 5-летняя общая выживаемость таких пациентов составляет порядка 30% и 55% соответственно, по данным разных источников [3, 4], опухоль-специфическая выживаемость — около 30–65% [5]. По данным A. Hassan и соавт. [6], 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов промежуточного риска составляет 52%, у высокого риска — 17%. На данный момент отсутствует единый консенсус о причинах неполного ответа на РЙТ и прогрессирования рака ЩЖ, которые могут быть обусловлены комплексным взаимодействием множества факторов, включая методологию и принципы подготовки пациента к РЙТ. Поиск причин неполного ответа на терапию, разработка методов повышения качества жизни и подходов к лечению остаётся актуальной проблемой.

РЙТ относится к радикальному методу лечения ВДРЩЖ и является частью комбинированной терапии у пациентов с преимущественно промежуточным и высоким риском

рецидива заболевания (согласно критериям научных сообществ [7–11]). Целью радионуклидной терапии является абляция остаточной после тиреоидэктомии ткани ЩЖ, а также удаление опухолевой ткани и метастазов, способных накапливать йод-131 (I-131).

Эффективность РЙТ зависит от сочетания многих факторов, включая гистологический тип опухоли, размер первичной опухоли и/или метастазов, наличие локорегионарных и/или отдалённых метастаз, возраст пациента на момент постановки диагноза, гормональный статус ЩЖ на момент выявления ВДРЩЖ, тактику проведения РЙТ и др. Немаловажным критерием является соблюдение условий подготовки к проведению РЙТ с целью оптимизации захвата I-131 тиреоцитами остаточной ткани или опухолевыми клетками рака ЩЖ. Считается, что для адекватного захвата радиофармпрепарата клетками опухоли необходим достаточный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и низкое содержание йода в организме. Данные условия достигаются с помощью отмены тиреоидных гормонов или инъекции рекомбинантного человеческого тиреотропина альфа (рчТТГ), а также соблюдения йод-ограниченной диеты до проведения РЙТ. Однако нет единого мнения о сроках и строгости соблюдения данных рекомендаций относительно их влияния на отдалённые результаты терапии. В мировой практике (табл. 1) принятым стандартом для подготовки к РЙТ являются следующие шаги:

- отмена левотироксина натрия (ЛТ4) за 3–6 недель, либо;
- замена ЛТ4 на лиотиронин (ЛТ3) на 2 недели с последующей 2-недельной отменой;
- применение рчТТГ у лиц низкой и промежуточной группы риска рецидива/прогрессирования заболевания;
- йод-ограниченная диета на 1–4 недели (с достижением концентрации йода в разовой и/или суточной моче <50–100 мкг/л).

Учитывая современные тенденции, целесообразно рассмотреть вклад каждого пункта подготовки к РЙТ на качество жизни пациента, развитие побочных эффектов и эффективность РЙТ в отдельности.

ОТМЕНА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

В качестве первого метода подготовки к РЙТ применялась схема отмены ЛТ4 за 6 недель, однако такой режим приводил к выраженному гипотиреозу и развитию ассоциированных с ним побочных эффектов. В дальнейшем применялись различные вариации с целью улучшения качества жизни без ущерба эффективности РЙТ. Так, A. Golger и соавт., T. Davids и соавт. резюмировали о достаточной адекватности трёхнедельной отмены ЛТ4 для большинства пациентов [14, 15]. В качестве альтернативы может быть использован вариант с двухнедельной заменой ЛТ4 на ЛТ3 и последующей отменой ЛТ3 на тот

Таблица 1. Сравнительная характеристика требований и методов проведения радиойодтерапии различных научных сообществ

Рекомендации	Метод подготовки	Йод-ограниченная диета	рЧТТГ	ТТГ перед РЙТ	Концентрация йода
Российские клинические рекомендации [7]	отмена ЛТ4 за 4 недели или рЧТТГ (2 инъекции)	2 недели	не указано	>30 мМЕ/л	Не указана
European Association of Nuclear Medicine [8]	отмена ЛТ4 за 3–4 недели или ЛТ4/ЛТ3/рЧТТГ (2 инъекции)	1–2 недели	у пациентов низкого/промежуточного риска или off-label у пациентов с отдалёнными метастазами	>30 мМЕ/л	Адекватная: <100 мкг/л; Оптимальная: <50 мкг/л
American Thyroid Association [9]	отмена ЛТ4 за 3–4 недели или ЛТ4/ЛТ3/рЧТТГ (2 инъекции)	1–2 недели	у пациентов низкого/промежуточного риска	>30 мМЕ/л	Адекватная: <100 мкг/л; Оптимальная: <50 мкг/л
European Thyroid Association [10]	отмена ЛТ4 за 3–4 недели или ЛТ4/ЛТ3/рЧТТГ (2 инъекции), предпочтительнее — рЧТТГ	Может быть назначена диета, но её польза не доказана однозначно. Рекомендовано отменить йодсодержащие лекарственные препараты.		>30 мМЕ/л	Адекватная: <100 мкг/л; Оптимальная: <50 мкг/л
European Society for Medical Oncology [11]	отмена ЛТ4 за 4–5 недель или рЧТТГ (2 инъекции)	не указано	не указано	>30 мМЕ/л	Не указано
British Thyroid Association [12]	отмена ЛТ4 за 4 недели или ЛТ4/ЛТ3/рЧТТГ (2 инъекции)	1–2 недели	не рекомендовано у пациентов с отдалёнными метастазами, при массивном распространении опухоли за пределы капсулы щитовидной железы	>30 мМЕ/л	Не указана
The National Comprehensive Cancer Network [13]	отмена ЛТ4 за 4–6 недель или рЧТТГ (2 инъекции)	10–14 дней	не одобрен у пациентов с отдалёнными метастазами	>30 мМЕ/л	<100 мкг/сут.

же срок. Однако, по данным некоторых исследований, этот метод не несёт в себе дополнительных преимуществ относительно качества жизни пациентов [16, 17], а иногда может потенцировать побочные эффекты от приёма ЛТЗ [18]. Ограниченная доступность препаратов трийодтиронины на российском рынке и вышеперечисленные факторы могут сделать данный вариант подготовки менее удобным для пациентов.

Несмотря на предложенные методы, четырёх недель отмены ЛТ4 или двух недель отмены ЛТЗ достаточно для развития клинически значимого гипотиреоза, сопровождающегося ассоциированными с ним побочными эффектами, значительно снижающими качество жизни пациентов. Кроме того, пациенты, находящиеся на супрессивной терапии, могут проявлять меньшую толерантность к симптомам гипотиреоза. Было показано, что признаки гипотиреоза, отражающиеся на качестве жизни, начинают прогрессировать спустя 2 недели после прекращения приёма супрессивной терапии у большинства пациентов [19]. При анализе данных с помощью опросников также отмечалось ухудшение качества жизни через 2 недели после прекращения приёма ЛТ4 [20].

Активно обсуждается вопрос об уменьшении времени отмены ЛТ4 до 2–3 недель, что может быть настолько же эффективно как в достижении целевого уровня ТТГ, так и в отдалённых результатах лечения.

В исследовании Y. Liel и соавт. в группе из 13 пациентов концентрация ТТГ >30 мМЕ/л была достигнута у всех пациентов спустя, в среднем, 17 дней после отмены ЛТ4, при этом наблюдался экспоненциальный характер увеличения ТТГ [21].

R. Luna и соавт. — при исследовании уровня ТТГ в группе, состоявшей из 34 пациентов — на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й день после прекращения приёма ЛТ4 получили в среднем значения 20, 46, 75 и 112 мМЕ/л соответственно, что соответствует линейному характеру увеличения ТТГ. Так, 75% пациентов через 2 недели достигли ТТГ выше 30 мМЕ/л, 100% пациентов достигли такой концентрации ТТГ спустя 3 недели отмены [19].

A. Piccardo и соавт. продемонстрировали, что ответ на РИТ в группе с отменой ЛТ4 за 2 недели (85 пациентов), и за 4 недели (137 пациентов), не отличался: 82% за 3–4-летний срок наблюдения. При этом не было выявлено влияния уровня ТТГ перед РИТ на неполный терапевтический ответ [22]. Другие авторы пришли к подобным выводам [23, 24].

В качестве альтернативного метода P.W. Rosário и соавт. предложили схему с редукцией дозы ЛТ4 до 0,8 мг/(кг×сут) за 6–8 недель до РИТ, что ассоциировалось с нивелированием гипотиреоза, возникающего на фоне отмены, а также позволило избежать применения дорогостоящего рЧТТГ. Так, среди 24 пациентов на классическом протоколе 71% отметили ухудшение самочувствия, тогда как среди 27 пациентов на редуцированном протоколе только у 23% отмечались симптомы

гипотиреоза. Лабораторные показатели также были лучше среди пациентов второй группы. Повышение креатинина отмечено в 63% случаев по классическому протоколу по сравнению с 30% на редуцированной схеме, при этом 60% пациентов заметили разницу в различных методах подготовки, и 100% отдали бы предпочтение редуцированному протоколу при повторной необходимости стимуляции ТТГ. Эффективность РИТ составила 75% и 79% соответственно в группах с редуцированным и классическим протоколом [25].

Данный протокол не получил большой огласки среди клиницистов других стран, так как исследование было лимитировано небольшой выборкой пациентов и предшествующей РИТ. Тем не менее, метод может быть рассмотрен в рамках подготовки пациентов низкого и промежуточного риска к диагностическим процедурам и РИТ, что требует дальнейших исследований.

Оптимизация подготовки пациентов к РИТ является актуальным направлением исследований. Из представленных выше работ следует, что длительность отмены ЛТ4 может быть сокращена до 2–3 недель без ущерба для эффективности РИТ. Это может привести к снижению риска развития клинически значимого гипотиреоза и улучшению качества жизни пациентов, так как признаки гипотиреоза у большинства пациентов начинают прогрессировать спустя 2 недели после прекращения приёма ЛТ4.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА >30 ММЕ/Л — УСТАРЕВШАЯ ДОГМА?

Существует дискуссия относительно оптимальной концентрации ТТГ перед проведением РИТ остаточной ткани ЩЖ. Предполагается, что эффективность захвата радиофармпрепарата I-131 опухолью и остаточной тканью ЩЖ зависит от уровня экспрессии натрий-йодного симпортера (НИС), который в свою очередь зависит от концентрации ТТГ [26, 27]. В исследовании Д.Ю. Семенова и соавт. [28] было показано, что среднее значение экспрессии НИС на мембране клеток ВДРЩЖ не превышает 4,5%, а максимальное доходит до 10%, тогда как в нормальной ткани ЩЖ уровень экспрессии составлял 30–50%. Более чем 60% больных с рецидивом ВДРЩЖ имели уровень экспрессии НИС менее 1%. Низкая экспрессия НИС, согласно теории, может являться независимым прогностическим фактором риска рецидива и тяжести заболевания, однако требуются дальнейшие исследования по данной теме.

S.J. Edmonds и соавт. в 1977 году впервые пришли к выводу, что адекватный захват I-131 опухолью невозможен при ТТГ <30 мМЕ/л, и с тех пор данная отрезная точка используется как показатель адекватной подготовки пациента к проведению РИТ, также являясь эталоном в большинстве последующих исследований. При этом стоит отметить, что в этом исследовании не все пациенты достигли адекватного захвата I-131 при «целевых»

значениях ТТГ, размер выборки был небольшим, а также были включены пациенты с отдалёнными метастазами РЩЖ, что могло оказать большее влияние на захват радиофармпрепарата, чем концентрация ТТГ. Наконец, данные исследования не были подвергнуты статистическому анализу, что не позволяет считать окончательные выводы однозначными [26].

В недавнем исследовании, опубликованном в 2021 году, J. Xiao и соавт. сообщают, что группа пациентов с концентрацией ТТГ 30–70 мМЕ/л показала лучшие результаты лечения в сравнении с группой пациентов с концентрацией ≤ 30 мМЕ/л на момент РИТ. Более того, показатели эффективности РИТ в группе с ТТГ >70 мМЕ/л не отличались от таковых в группе с концентрацией ТТГ 30–70 мМЕ/л [29]. Тем не менее, стоит отметить, что из статистического анализа были исключены пациенты высокой группы риска рецидива заболевания, которые составляли большинство пациентов группы с ТТГ <30 мМЕ/л и могли заведомо хуже отвечать на терапию ввиду стадии рака ЩЖ. Таким образом, нельзя статистически достоверно утверждать о меньшей эффективности РИТ исходя из значений ТТГ. Также интересным результатом является то, что 76% пациентов достигли уровня ТТГ ~ 70 мМЕ/л к концу 4-й недели отмены ЛТ4, при этом у 46% концентрация ТТГ составляла >100 мМЕ/л. Авторы пришли к выводу, что, ввиду отсутствия дополнительной пользы от достижения концентрации ТТГ >70 мМЕ/л (вероятно, вследствие наличия определённого порога экспрессии рчТТГ в опухолевой клетке), сроки отмены тиреоидных гормонов могут быть сокращены.

T. Zhao и соавт. также сообщают о необходимости достижения концентрации ТТГ >30 мМЕ/л у пациентов низкого и промежуточного риска, однако исследование имеет свои ограничения: ретроспективный анализ, вариабельность активности I-131 (1,1–5,5 ГБк), малая выборка пациентов с ТТГ <30 мМЕ/л, короткий период наблюдения [30].

В отличие от приведённых выше исследований, существует альтернативное мнение об отсутствии необходимости достижения концентрации ТТГ >30 мМЕ/л.

Так, Z. Hasbek и соавт. — при наблюдении за 34 пациентами со средней медианой концентрации ТТГ $19,5 \pm 6,0$ мЕд/л и 227 пациентами с ТТГ >30 мМЕ/л — отметили, что отсутствие эффекта от РИТ было у одного пациента из первой группы, и у 11 — из второй группы, что не являлось статистически значимым. У пациентов без ответа на терапию регистрировалось значительное повышение тиреоглобулина и наличие локорегионарных и отдалённых метастазов. Авторы пришли к выводу, что концентрация ТТГ не является единственным и абсолютным фактором успешного ответа на РИТ, в то время как возраст пациента на момент постановки диагноза (>45 лет), наличие метастазов, концентрация тиреоглобулина и объём остаточной тиреоидной ткани должны рассматриваться как возможные критерии низкой эффективности РИТ [31]. К подобным выводам пришла команда исследователей из Германии: уровень ТТГ на момент абляции не повлиял на % успешной абляции, безрецидивную выживаемость и опухоль-специфическую смертность (рис. 1) [32].

При ретроспективном анализе 1873 пациентов без признаков отдалённого метастазирования, проходивших РИТ, не было выявлено статистически значимого влияния концентрации ТТГ на эффективность РИТ, безрецидивную выживаемость или смертность, связанную с ВДРЩЖ. РИТ была эффективной у 230 из 275 пациентов с ТТГ <30 мМЕ/л и у 1359 из 1598 пациентов с ТТГ >30 мМЕ/л. На момент абляции статистически значимое влияние на неполный ответ при РИТ оказывали такие факторы, как:

- активность I-131;
- гистологические характеристики;
- пол пациента;
- T-стадия;
- наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы;
- концентрация тиреоглобулина.

Отсутствие метастазов, низкая концентрация тиреоглобулина, меньший размер опухоли, высокая активность I-131 и женский пол были идентифицированы как независимые факторы успешной РИТ. Авторы также отмечают,

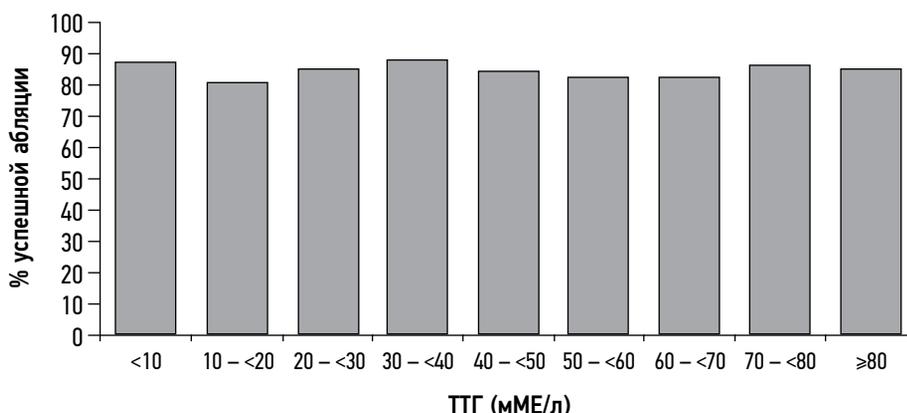


Рис. 1. Процент пациентов с успешной абляцией относительно уровня тиреотропного гормона на момент терапии I-131

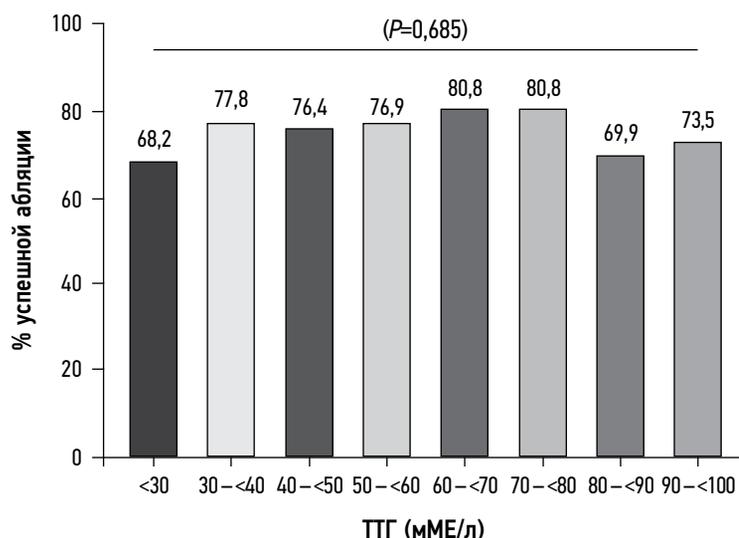


Рис. 2. Процент пациентов с успешной абляцией остаточной ткани щитовидной железы I-131 относительно уровня тиреотропного гормона. В 8 подгруппах — без статистической значимости.

что концентрация ТТГ стимулируется медленнее у пациентов:

- с метастатическим заболеванием;
- в более старшем возрасте;
- женского пола [32, 33].

При отсутствии увеличения концентрации ТТГ до общепринятых целевых значений (>30 мМЕ/л) у данной группы пациентов спустя 3 недели, дальнейшее пролонгирование отмены тиреоидных гормонов было нецелесообразно.

К похожим выводам пришли N. Ju и соавт. (рис. 2) [34].

Медленная стимуляция ТТГ, вероятно, связана с влиянием эстрогенов на уровень экспрессии мРНК бета-субъединицы ТТГ, приводя к его супрессии в условиях гиперэстрогении [35]. Однако данный механизм регулирования концентрации ТТГ, так же как и теория о влиянии эстрогенного статуса организма на частоту встречаемости и прогрессирование ВДРЩЖ, не до конца изучены и требуют дальнейших исследований [36–38].

Таким образом, существует ряд факторов, которые могут существенно влиять на успешность РЙТ при ВДРЩЖ. Они требуют внимания и индивидуального подхода, и на их фоне главенствующая роль «целевой» концентрации ТТГ >30 мМЕ/л может быть в действительности преувеличена. Исследование проведения РЙТ в условиях концентрации ТТГ <30 мМЕ/л позволит изменить взгляды на современные аспекты подготовки к РЙТ в сторону её большей безопасности при эквивалентной эффективности.

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ТИРЕОТРОПИН АЛЬФА

В 1987 году из человеческого ТТГ клеточной культуры FRTL-5 яичников китайских хомячков был получен рчТТГ. В 1998 году — одобрено использование рчТТГ в США, в 2001 году — в Европе в качестве подготовки

к диагностическим исследованиям с радиоактивным йодом. Позднее рчТТГ был одобрен в качестве альтернативы отмены тиреоидных гормонов при подготовке пациентов к РЙТ:

- в Европе — с 2005 года;
- в США — с 2007 года;
- в России — с 2018 года.

В многочисленных исследованиях рчТТГ доказал свою сопоставимую эффективность с отменой тиреоидных гормонов в качестве подготовки к послеоперационной РЙТ [39–43]. Тем не менее, остаётся открытым вопрос о возможности применения рчТТГ в рамках РЙТ у пациентов высокого риска рецидива рака ЩЖ и при лечении отдалённых метастазов. Ранее были задокументированы несколько случаев неэффективности РЙТ у пациентов высокого риска при подготовке с рчТТГ, при этом повторные курсы РЙТ на фоне отмены тиреоидных гормонов были успешными [44–46].

Один из предполагаемых механизмов — отличие действия рекомбинантного гормона от эндогенного ввиду большего сialiнирования молекулы, различия в степени гликозилирования рецептора ТТГ, а также поликлональности опухолей, которая может развиваться с увеличением курсов РЙТ [46].

В настоящее время рассматривается вопрос о более значимом влиянии дозо- и время-зависимого эффекта ТТГ (иначе говоря, площади под кривой) на захват радиофармпрепарата и исход лечения, чем «отрезной точки» в 30 мМЕ/л. A. Vrachimis и соавт. предположили, что это может являться одним из лимитирующих факторов применения рчТТГ [32].

Несмотря на это, данные последних лет указывают на одинаковую эффективность использования рчТТГ у пациентов не только низкой и промежуточной, но и высокой группы риска. Так, в ретроспективном исследовании

J. Нуго и соавт., проведённом на 586 пациентах (321 подготовлены методом отмены ЛТ4, 265 — с использованием рЧТГ), включая промежуточную и высокую группы риска рецидива, было показано, что клинические исходы в долгосрочной перспективе с медианой наблюдения 9 лет не различались. Более того, в краткосрочной перспективе (медиана 2,5 года) группа на отмене показала статистически более высокую вероятность неполного ответа на первичную РИТ, чем группа с рЧТГ (47% против 39%, $p=0,03$), с большей частотой необходимости повторного хирургического вмешательства или курса РИТ (37% против 29%, $p=0,05$). С экономической точки зрения, применение рЧТГ потенциально может сократить период активного динамического наблюдения за пациентами с признаками персистенции и/или рецидива заболевания [41], снизить экономические затраты государства [47–51], в том числе с вероятностью 70%-го достижения экономической выгоды при снижении стоимости рЧТГ на 30% [52].

Аналогичные результаты как минимум одинаковой эффективности применения рЧТГ в группе промежуточного и высокого риска были получены и другими исследователями [53–59].

В настоящее время American Thyroid Association в своих рекомендациях по лечению ВДРЩЖ не рекомендует использование препарата у пациентов высокого риска рецидива [9]. В рекомендациях European Association of Nuclear Medicine допускается возможность применения off-label у пациентов с наличием отдалённых метастазов [8].

Применение рЧТГ сопряжено с меньшей выраженностью побочных эффектов. Остаётся некая настороженность относительно использования препарата

у пациентов с метастазами в центральную нервную систему, поскольку резкая стимуляция ТТГ может привести к их росту/увеличению и к выраженной клинической симптоматике [60].

В исследовании на 88 пациентах, подготовленных к РИТ методом отмены тиреоидных гормонов и с применением рЧТГ (51 и 37 соответственно), 10-летняя выживаемость составила 62% и 73%. Таким образом, применение рЧТГ не было ассоциировано с худшими результатами лечения или прогнозом [61].

В табл. 2 суммированы основные преимущества и недостатки использования рЧТГ, а также целевая группа пациентов для его применения.

Несмотря на неоднозначные мнения об использовании рЧТГ в группе высокого риска рецидива, потенциальным преимуществом может являться более выраженное повышение ТТГ за короткий промежуток времени. Как известно, у пациентов с метастазами более низкая экспрессия НИС, что может потребовать более высокой концентрации ТТГ для захвата I-131 клетками опухоли, к тому же длительная подготовка методом отмены тиреоидных гормонов может негативно отразиться на онкологическом прогнозе — привести к прогрессированию [62–64].

В исследовании И.И. Дедова и соавт. [65] было показано, что у 70% после второй инъекции рЧТГ концентрация ТТГ составляла >100 мМЕ/л, однако на данный момент нет исследований об оптимальном уровне ТТГ среди пациентов высокого риска и его вкладе в эффективность лечения.

Отдельно стоит рассмотреть преимущества рЧТГ перед отменой ЛТ4 в рамках влияния на органы риска, которые будут рассмотрены далее.

Таблица 2. Преимущества и недостатки использования рекомбинантного человеческого тиреотропина альфа и предпочтительные показания к назначению

Преимущества	Недостатки	Целевая группа
Нивелирование фазы гипотиреоза — возможность снизить побочные эффекты на некоторые органы риска; Лучшее качество жизни по сравнению с пациентами на отмене до и после РИТ; Короче период подготовки к РИТ/диагностическим исследованиям; Меньше риск повреждения слюнных желёз; Снижение радиологической нагрузки на организм в целом (за счёт отсутствия изменения СКФ) и риска повреждения костного мозга; Меньшие возможные сроки госпитализации	Стоимость Выше частота поражения протоков слёзных желёз; Отсутствие достаточного количества данных об использовании у пациентов с отдалёнными метастазами	Пожилой возраст; Хронические заболевания органов-мишеней, имеющие риск обострения на фоне декомпенсированного гипотиреоза (хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца II и выше ФК, инфаркты/инсульты в анамнезе, ХОБЛ, гепатит, ревматоидный артрит, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, психические заболевания, хронический панкреатит, иммунодефицитные состояния и др.); Пациенты с единственной/трансплантированной почкой; Пациенты с нарушением углеводного обмена, ожирением; Пациенты с инфекциями/заболеваниями ротовой полости, анамнезом сиалоаденитов, конкрементов в протоках слюнных желёз; Плохо контролируемая артериальная гипертензия; Неалкогольная жировая болезнь печени, заболевания печени в стадии декомпенсации

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗНЫХ ПРОТОКОЛОВ ПОДГОТОВКИ, ПУТИ РЕШЕНИЯ

В процессе подготовки к РИТ пациенты на момент отмены тиреоидных гормонов находятся в стадии выраженного ятрогенного гипотиреоза, сопровождающегося ухудшением качества жизни и развитием побочных эффектов на органы-мишени. Подобные эффекты опосредованы наличием рецепторов к ТТГ не только в тканях ЩЖ, но и на мембранах адипоцитов, фибробластов, остеокластов, лейкоцитов, моноцитов, а также в амиокардиоцитах, эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов, включая приносящую клубочковую артериолу [66].

Со стороны кардиоваскулярной системы отмечается:

- снижение фракции выброса;
- диастолическая дисфункция левого желудочка в покое;
- увеличение общего периферического сопротивления сосудов;
- эндотелиальная дисфункция.

Всё это может вносить вклад в ухудшение коррекции артериальной гипертензии у пациентов с гипертонической болезнью [67]. Ввиду снижения фильтрационной функции почек замедляется клиренс адреналина, норадреналина, кортизола [68]. В двух исследованиях сообщалось о повышении уровня гомоцистеина [69, 70]. Подобные изменения могут вносить вклад в развитие и прогрессирование кардиоренального континуума. У тиреоидэктомированных пациентов, принимающих антикоагулянты, отмечается обратная корреляция между уровнем ТТГ и МНО в период отмены ЛТ4, что может потребовать проведения дополнительного мониторинга показателей параметров свёртывающей системы крови, с целью своевременной коррекции терапии.

Неоднократно сообщалось о негативном влиянии на печень: у пациентов на фоне отмены тиреоидных гормонов фиксировались повышенные показатели активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы [71, 72], при этом применение рЧТТГ не сопровождалось нарушением печёночных функций [71]. Липидный обмен нарушался в сторону дисбаланса липопротеинов высокой плотности [67, 73]. Это связано с тем, что недостаток тиреоидных гормонов приводит к снижению экспрессии рецепторов к липопротеинам высокой плотности [74] и, следовательно, к увеличению их концентрации, а также к росту общего холестерина плазмы крови [73]. Была установлена определённая связь между дисфункцией ЩЖ и аффективными расстройствами [75]. При этом контроль заболевания ухудшался при нарастании интенсивности гипотиреоза, что, вероятно, может быть связано со сниженным кровообращением в головном мозге, а также диффузным [76] и/или регионарным [77] снижением клиренса глюкозы. Возможно потенцирование симптомов депрессии, наиболее часто сопровождающей гипотиреоз,

ввиду недостаточной способности клеток мозга получать адекватное количество кислорода и глюкозы из крови [78].

Причинами нарушения углеводного обмена может быть удлинение эвакуаторной способности желудка и редуцированный транспорт глюкозы печенью, что приводит к нарушению как постпрандиальной, так и тощаковой гликемии [79].

Имеются данные о влиянии тиреоидных гормонов на модулирование иммунного ответа [80], что в стадии гипотиреоза может привести к увеличению инфекционной заболеваемости. Особое внимание уделяется угнетению почечных функций, доказанному в многочисленных исследованиях [71, 81–87], в том числе возникающему на фоне отмены ЛТ4, но не при использовании рЧТТГ. В одном исследовании сообщалось о снижении перфузии почек по данным доплер-ультразвукового исследования при применении рЧТТГ. Однако оно проводилось на небольшой выборке пациентов, на 5-е сутки после инъекции препарата [66].

Были описаны случаи гипонатриемии на фоне соблюдения йод-ограниченной диеты [88–91], факторами риска которой являются:

- пожилой возраст;
- приём тиазидных диуретиков;
- длительная продолжительность йод-ограниченной диеты;
- длительное состояние гипотиреоза;
- наличие множественных метастазов, которые могут вносить вклад в развитие синдрома неадекватной выработки антидиуретического гормона, приводя к его чрезмерному повышению [93, 94].

Стоит отметить, что распространённой причиной гипонатриемии было самостоятельное ограничение пациентами поваренной соли ввиду низкой осведомлённости о принципах йод-ограниченной диеты.

В исследовании I. Horie и соавт., у 5% пациентов развивалась гиперкалиемия, коррелирующая с возрастом (старше 60 лет) и приёмом ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, что потенциально может также быть связано со скомпрометированными почечными функциями при длительной отмене ЛТ4 [93].

Интересно, что выбор метода подготовки к РИТ также может влиять на частоту и интенсивность побочных эффектов уже после воздействия I-131. Так, органы, экспрессирующие НИС, обладают способностью накапливать I-131, что в некоторых случаях может привести к их повреждению.

Согласно опыту клинического наблюдения нашего центра, а также публикаций по миру, более 20–30% повреждений приходится на слюнные железы [94–97]. Пациенты могут отмечать изменение вкуса, инфекции, вовлечение лицевого нерва, стоматиты, кандидозы. Первым симптомом, как правило, является отёк железы обструктивного характера, возникающий в результате сужения

просвета протока на фоне воспалительного процесса. В целях предотвращения развития сиалоаденита использовались многие методы, включая применение холиномиметиков, сиалогогов, цитопротекторов (амифостин), массаж слюнных желёз; однако эффективность была недостаточной [97–100]. Более того, использование сиалогогов в первые сутки после РЙТ приводят к увеличению дозы радиации на ~28% в слюнных железах, в связи с чем не рекомендуется использование лимона/сосательных конфет/прочих сиалогогов в первые сутки после терапии [99, 102]. В отсутствие лечения только 54% пациентов не имели хронического сиалоаденита по истечении 6 лет наблюдения [100], что подчёркивает необходимость поиска новых мер профилактики сиалоаденитов.

В исследовании А. Трухина и соавт., применение рЧТТГ было ассоциировано с большей частотой наблюдения накопленного радиофармпрепарата в слёзных протоках в сравнении с 4-недельной отменой ЛТ4 [102]. По данным других авторов, применение рЧТТГ на ~20% уменьшало число случаев острого сиалоаденита после РЙТ [103], которые могут составить лишь 6,7% в течение последующего года [104].

Среди побочных эффектов РЙТ, не получивших широкой огласки, но, на наш взгляд, требующих особого внимания, следует упомянуть развитие вторичной лейкемии после проведённой абляции. Было проанализировано 148 215 пациентов; риск развития острого и хронического миелобластного лейкоза в первые 3 года был выше и статистически значим у пациентов, прошедших первичную РЙТ по поводу дифференцированного рака ЩЖ в сравнении с теми, кто подвергся только хирургическому лечению. Хотя риск острого миелобластного лейкоза быстро снижается до исходного уровня к 3 годам после РЙТ, риск хронического миелобластного лейкоза оставался повышенным в течение 10 лет [105].

Ещё одним неоднозначным выводом является увеличение числа стабильных хромосомных aberrаций у пациентов после назначения низкой дозы активности радиофармпрепарата I-131, которые персистировали дольше у пациентов на отмене ЛТ4 по сравнению с применением рЧТТГ [106]. Для клинической интерпретации полученных результатов требуются более длительные наблюдения и детальный поиск причинно-следственных связей.

Таким образом, на этапе подготовке к РЙТ, а также при наблюдении за пациентами клиницист, вероятно, должен проявлять большую настороженность в отношении пациентов с наличием:

- гипертонической болезни;
- иммунодефицита;
- умеренно-выраженных нарушений функций печени и/или почек;
- нарушений электролитного и/или углеводного обмена;
- аффективных расстройств;
- иных описанных ранее состояний.

Одним из методов предупреждения развития и уменьшения тяжести побочных эффектов восприимчивых органов, ассоциированных с гипотиреозом, является предпочтительное использование рЧТТГ у восприимчивых к осложнениям гипотиреоза пациентов, а также их обучение основным принципам соблюдения йод-ограниченной диеты и режима в период проведения РЙТ.

ЙОД-ОГРАНИЧЕННАЯ ДИЕТА

Согласно накопленным к настоящему времени данным, считается, что степень захвата йода опухолевыми и не изменёнными клетками ЩЖ определяется несколькими факторами:

- объёмом остаточной тиреоидной ткани;
- адекватной стимуляцией ТТГ;
- экспрессией НИС;
- медианной концентрацией йода на момент терапии [107].

По данным ранних исследований, поглощение йода остаточной тиреоидной тканью увеличивается в 2–3 раза у пациентов после йод-ограниченной диеты [108, 109], что может повлиять на эффективность РЙТ. Большинство научных сообществ придерживается следующих критериев подготовки пациента к РЙТ: оптимальный уровень экскреции йода (UIE) — <50 мкг/л [8–10], адекватный — <100 мкг/л [8]. Однако отсутствуют чёткие критерии продолжительности и интенсивности соблюдения диеты с ограничением йода.

В поисках ответа на вопрос о необходимости соблюдения йод-ограниченной диеты были проведены несколько исследований, в том числе работа J. Tala и соавт., вызвавшая определённый диссонанс в научном сообществе. Авторы не нашли взаимосвязь между уровнем йода в моче и эффективностью РЙТ, а также указывают на отсутствие различий между группами пациентов с содержанием йода в моче >100 мкг/л и <100 мкг/л. Однако следует учесть, что исследование проводилось в умеренно-дефицитном регионе (Сиена, Италия), отсутствовала достаточная выборка пациентов с высоким содержанием йода в организме, различалась и доза радиоактивности I-131, которая могла привести к большему вкладу в клинические исходы РЙТ, чем умеренный дефицит йода [110].

Действительно, неоднозначным остаётся вопрос об оптимальном содержании йода в организме, после которой подготовка пациента к РЙТ считается адекватной.

Так, в исследовании M. Lee и соавт. не было найдено различия в эффективности РЙТ в группах умеренного и лёгкого йододефицита [111]. A.E. Tobey и соавт. показали, что между группами с уровнем йода менее 50/100/150 мг/сут. отсутствовала значимая разница в эффективности РЙТ, однако риск прогрессирования заболевания оказался выше у пациентов с концентрацией йода в моче >200 мг/сут. Это первое исследование, которое оценивало взаимосвязь йодного статуса организма

перед РИТ и клинический исход в долгосрочной перспективе с медианой наблюдения в 3,7 года [112]. К подобным выводам пришли и другие авторы [45, 107, 113]. Однако у L.F. Morris и соавт., напротив, успешность РИТ не различалась между группами с йод-ограниченной диетой и без неё [114].

Следующим актуальным вопросом является необходимая продолжительность диеты. Наиболее распространённый рекомендуемый период — 1–2 недели, однако подходы и протоколы йод-ограниченной диеты различаются в разных странах. Конкретизировать сроки и интенсивность диеты не предоставляется возможным ввиду различий в йодной обеспеченности регионов. Двухнедельная диета с ограничением йодсодержащих продуктов может отразиться на качестве жизни пациентов, социальном функционировании, риске возникновения гипонатриемии. Однако в регионах с избыточным потреблением йода 2 недели могут оказаться более предпочтительными для достижения адекватного предабляционного уровня йода в организме [107, 115–117]. Немаловажным моментом является надлежащее информирование пациентов о базовых аспектах йод-ограниченной диеты. Так, в исследованиях, где проводилось минимальное обучение пациентов совместно с диетологами/нутрициологами или диетическими медсёстрами, с выдачей раздаточных материалов, в некоторых случаях с предоставлением 3–7 дневного меню, отмечались лучшие результаты в % снижения йода относительно базового уровня [112, 117–119].

В исследованиях, которые проводились в регионах с умеренным дефицитом или адекватным потреблением йода, оптимального уровня удавалось достичь спустя неделю йод-ограниченной диеты [118, 120], а по данным M.J. Pluijmen и соавт. и V.L. Dekker и соавт. — через 4 дня [113, 121]. Некоторые работы, проведённые в регионах с высоким потреблением йода, также показали эффективность недельной йод-ограниченной диеты [111, 112, 118, 119].

Ограничениями многих исследований, кроме работы A.E. Tobeу и соавт. [112], является их проведение на пациентах низкого и промежуточного риска, что не позволяет в полной мере оценить краткосрочные и долгосрочные результаты для пациентов высокого риска. Следует заметить, что в работах, проведённых в странах с умеренным дефицитом йода (например, Италия), при медиане содержания йода в моче 95 мкг/л у пациентов на отмене ЛТ4 разброс показателей составлял от 25 до 1890 мкг/л, что в индивидуальных случаях может отразиться на эффективности лечения. Примечательно, что в данном исследовании пациентам не приписывалась йод-ограниченная диета ввиду йод-дефицитного статуса региона, а пациенты высокого риска были исключены из анализа.

Исследование йодного статуса пациента перед РИТ является одним из методов персонализации лечения. В каждом конкретном случае, в том числе в группе

высокого риска рецидива/прогрессирования заболевания, должно уделяться особое внимание достижению оптимального йодного пула перед проведением РИТ, поскольку каждый фактор в рамках процесса подготовки к лечению, включая йодный статус, может повлиять на успешность лечения. Основные исследования на данную тему освещены в табл. 3.

Рассматривая вопрос о соблюдении более строгого или менее строгого протокола йод-ограниченной диеты, не было найдено однозначно убедительных данных в пользу строгой диеты как в степени снижения йода, так и в эффективности РИТ, в то время как более строгий протокол может быть более сопряжён со сниженным качеством жизни и психологическим дискомфортом пациента. Таким образом, выбор конкретного протокола подготовки будет зависеть от возможностей конкретного центра проводить информирование/обучение пациентов, наличия коморбидной патологии и изначального йодного статуса региона.

В Российских клинических рекомендациях 2020 года упоминается о двухнедельной йод-ограниченной диете. Учитывая йодный статус региона и данные мировой практики, длительность диеты может быть сокращена до 4–7 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день сохраняется неоднозначное мнение среди специалистов относительно показаний к проведению адъювантной РИТ пациентам низкого и промежуточного риска рецидива, которые составляют большую часть пациентов с ВДРЩЖ. Применение РИТ несёт потенциальный риск осложнений для пациента, что требует оценки клинической пользы в каждом конкретном случае, а это возможно только при помощи динамической стратификации риска рецидива рака ЩЖ. Приведённые в литературе исследования за 80-летнюю историю метода показывают гетерогенность вариантов подготовки и лечения ВДРЩЖ, которые формируют современный взгляд на РИТ.

Для пациентов низкого/промежуточного риска проведение РИТ в условии гипотиреозного статуса с уровнем ТТГ <30 мМЕ/л может нивелировать риски, связанные с гипотиреозом и ассоциированными с ним осложнениями. На сегодняшний день имеются ограниченные, но методологически обоснованные исследования об отсутствии необходимости достижения предабляционного уровня ТТГ >30 мМЕ/л, а также об эффективности двухнедельной отмены ЛТ4 (в сравнении с четырёхнедельной) для индукции гипотиреозного статуса. Для экстраполяции результатов на группу пациентов высокого риска требуется проведение дальнейших исследований. Теоретически, могут потребоваться более высокие уровни ТТГ для стимуляции НИС и повышения качества проводимой терапии. Предпочтительным препаратом для использования в данной

Таблица 3. Сравнительная характеристика йод-ограниченной диеты и её эффективности в странах с разным йодным статусом регионов

1	2	3	4	5	6	7
Исследование	Выборка пациентов (детали)	Характеристики низкоiodной диеты (НИД)	Инструментарий	Метод оценки концентрации йода / эффективности РИТ	Результаты (влияние на исход РИТ, % снижения пула йода в организме)	Ограничения исследования
Бразилия; умеренно-высокое потребление йода						
R.P. Radovani и соавт., 2015 г. [122]	n=125*	НИД — 15 дней, n1=79; НИД — 30 дней, n2=46	+	24-UIE	p1: M=99 мг/л (снижение на 60%); p2: M=80 мг/л (снижение на 70%)	*Большая часть пациентов исключена ввиду трудности соблюдения протокола (исходно n=306)
Корея; избыточное потребление йода						
S.U. Sohn и соавт., 2013 г. [107]	n=295 (единица активность I-131 — 1100 МБк)	НИД — 2 недели	+++	UIE в разовой порции мочи с коррекцией на Кр	Успешная абляция: 74,9% (221/295); в группе с UIE <66 мкг/г (соотношение I/Кр) результаты лучше, чем в группе с UIE >66 мкг/г: 81% против 67%, p=0,03; значимо ниже результаты в группе с UIE >250 мкг/г (p <0,05)	Ретроспективный анализ; исключены пациенты с отдалёнными и шейными метастазами, что могло повлиять на статистику исходов РИТ; без учёта антител к тиреоглобулину
I.D.K.S. Yoo и соавт., 2012 г. [115]	n=161: n1(СНИД)=90; n2(УНИД)=71	СНИД/УНИД — 2 недели	++	UIE не измерялся	Успешная РИТ: СНИД — 75,8%, УНИД — 80,3% (p=0,48)	Исключались пациенты с отдалёнными метастазами; отсутствует информация о пациентах на подготовке тиреотропного альфа
H.K. Kim и соавт., 2011 г. [118]	n=19 (на отмене L T4)	СНИД — 2 недели	+++	UIE в разовой порции мочи с коррекцией на Кр — ежедневно, 14 дней	Соотношение I/Кр: 0 → 7 день: ↓ с 57,6 до 2,6 мкг/г; 0 → 14 день: ↓ до 19,6 мкг/г; К 3-му дню: у 95% I/Кр <150 мг/г К 6-му дню: у 95% I/Кр <66 мкг/г	Для оценки экскреции йода использовалась разовая порция мочи; результаты исследования непригодны для интерпретации в йод-дефицитных регионах; эффективность абляции не оценивалась
C.Y. Lim и соавт., 2015 г. [117]	n=101 n1(СНИД)=47; n2(УНИД)=54	СНИД/УНИД — 4 недели	++	24-UIE с коррекцией на Кр на 2-й и 4-й неделе	Между n1 и n2 не было статистических различий. Соотношение I/Кр: 2-я неделя — 28,6 мкг/г; 4-я неделя — 35,0 мкг/г. % поглощения I-131 на 2-й и 4-й неделе не различался в обеих группах 1 неделя — M=12,8 мкг/л, у 87,2% UIE <50 мкг/л; 2 неделя — M=13,4 мкг/л, у 92,3% UIE <50 мкг/л Успешная абляция: 82,4%; нет различий в группах среднего и лёгкого дефицита йода	Не оценивались краткосрочные и долгосрочные исходы радиоiodтерапии
M. Lee и соавт., 2014 г. [111]	n=195	НИД — 2 недели	+++	24-UIE в конце 1-й и 2-й недели	Разные терапевтические активности (3700–7400 МБк); отсутствие пациентов высокой группы риска	

Таблица 3. Продолжение

1	2	3	4	5	6	7
Италия; умеренно-дефицитный регион						
J. Tala и соавт., 2010 г. [110]	n=201 (n1=25, отмена ЛТ4 на 4 недели; n2=76 на рчТТГ)	отсутствовала	–	UIE в разовой порции мочи	Успешная абляция у 84,6% (UIE M=104 мкг/л, от 25 до 1890 мкг/л). В группах с полным (M=104 мкг/л) и не полным (M=104 мкг/л, от 25 до 851 мкг/л) ответом не было статистических различий. Между группами с UIE <100 мкг/л и >100 мкг/л различий в ответе на терапию не было (p=0,98)	Ретроспективный анализ; малая выборка пациентов с высокой концентрацией йода в моче; различные уровни активности I-131 на момент абляции (1100–5550 МБк); отсутствие группы контроля, высокой группы рецидива
Нидерланды; достаточный уровень потребления йода						
M.J. Plijmen и соавт., 2003 г. [113]	n=120; n(НЙД)=59; n(ОД)=61	НЙД — 4 дня	+++	24-UIE: n(ОД) — у 9 пациентов; n(НЙД) — у 60 пациентов	n(НЙД): UIE средн. — 27 мкг/сут. n(ОД) UIE средн — 159 мкг/сут. Захват I в области ЩЖ выше у группы НЙД (5,1±3,8 против 3,1±2,5%, p <0,001). Эффективность была выше в группе НЙД против ОД (71% и 45% соответственно)	Ретроспективный анализ; исключены пациенты с метастазами
V.L. Dekker и соавт., 2022 г. [121]	n=65	–	+++	24-UIE на 4-й и на 7-й день	На 4й день: 24-UIE <50 мкг у 72,1%, UIE средн. — 36,1 мкг; на 7й день: 24-UIE <50 мкг у 82,0% (p=0,18), UIE средн. — 36,5 мкг	Данные исследования могут не быть применимы в странах с высоким потреблением йода; не оценивался начальный уровень йода в моче
США; от умеренного до высокого уровня потребления йода						
L.F. Morris и соавт., 2001 г. [113]	n=94; n(НЙД)=44; n(ОД)=50	НЙД — 10–14 дней ОД: ограничить препараты с йодом, йодированную соль, морепродукты	++	UIE в разовой порции мочи (у 7 пациентов на НЙД и у 7 на ОД)	Успешная абляция у 68,2% (НЙД) против 62% (ОД), p=0,53. У пациентов с метастазами: 80,0% и 66,7% соответственно. n(НЙД): ↓ I на 69,4% (UIE средн. — 567,7 мкг/л → 173,9 мкг/л); n(ОД): ↓ на 23,6% (UIE средн. — 444,0 мкг/л → 498,9 мкг/л)	Разные терапевтические активности (3700–7400 МБк); маленькая выборка пациентов для скрининга йода в моче; в критерии абляции не включён уровень тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину.
A.E. Tobey и соавт., 2018 г. [112]	n=70; n1(рчТТГ)=16; n2(отмена ЛТ4)=54	НЙД — 2 недели	+++	24-UIE	У 21% — прогрессирование заболевания, риск был выше у пациентов с UIE >200 мкг/сут. Между группами с UIE 50, 100, 150 мкг/сут. различия не найдено Соотношение I/Kp: n1: M(1 нед.)=76,91 мкг/г (21% UI <50; 71% <100 мкг/г); n2: M(1 нед.)=26,16 мкг/г (78% <50 мкг/г), p <0,001	Ретроспективное исследование; малая выборка; активность I-131 от 1,1 до 11,1 Гбк на РЙТ; период наблюдения — 3,7 года
J.T. Park и соавт., 2004 г. [123]	n=36	n1=15: 2 недели приёма ЛТ4 + 2 недели НЙД; n2=21: 2 недели НЙД без ЛТ4	+	UIE в разовой порции мочи через 1 и 2 недели, с поправкой на Kp	UI через 2 недели НЙД не отличался в 1 и 2 группе (p<0,15)	Не оценивались краткосрочные и долгосрочные исходы РЙТ

Таблица 3. Окончание

1	2	3	4	5	6	7
Япония; избыточное потребление йода						
S. Ito и соавт., 2018 г. [116]	n=45 (Единая активность I-131 1100 МБк)	НЙД — 2 недели (СНЙД) — n=12; НЙД — n=25)	+++	UIE в разовой порции мочи, с коррекцией на Кр	UIE (I/Кр): М до и после диеты: 286 мкг/г (разброс 40–7100 мкг/г) и 74 мкг/г (разброс 16–816 мкг/г) соответственно. Успешная абляция у 56% во всей выборке	Небольшая выборка; эффективность РЙТ оценивалась по результатам скинтиграфии без учёта тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину исключены пациенты с М1; сложная интерпретация для регионов с умеренным/достаточным потреблением йода
C. Tomoda и соавт., 2005 г. [119]	n=252: n1(УЙНД)=220 n2(НЙД)=15 n3(СНЙД)=17	УНЙД — 1 неделя; НЙД — 1 неделя; СНЙД — 2 недели	+	UIE в разовой порции мочи, с коррекцией на Кр	n3(СНЙД): М I/Кр — 130 мкг/г (разброс 23–218 мкг/г) n1(УЙНД): М I/Кр 125 мкг/г (разброс 13–986 мкг/г), (p < 0,01) I/Кр < 100 мкг/г — в 26% (n1) и 70%(n3)	Не оценивались краткосрочные и долгосрочные исходы радиоидотерапии; содержание йода оценивалось в разовой порции мочи (не «золотой стандарт»)
Малайзия; умеренный дефицит йода						
W.F. Sohaimi и соавт., 2019 г. [120]	n=104 (отмена ЛТ4)	СНЙД/УНЙД — 1 неделя	+	UIE в разовой порции мочи	0→7 день: UIE < 100 мкг/л — у 89,1% (СНЙД) и 91,8% (УНЙД) УНЙД: UIE средн. — 89,24 мкг/л → 56,85 мкг/л (↓ на 36,3%) СНЙД: UIE средн. — 107,8 мкг/л → 63,82 мкг/л (↓ на 40,8%)	Не оценивались краткосрочные и долгосрочные исходы радиоидотерапии

Примечание:

- “-” отсутствие какого-либо инструктажа
- “+” печатная инструкция
- “+++” печатная и устная инструкция
- “++++” печатная, устная инструкция, обучение медицинским персоналом
- I — йод
- UIE — экскреция йода с мочой; 24-UIE — суточная экскреция йода с мочой; UI средн. — средние значения йода в моче
- Кр — Креатинин
- ЛТ4 — Левотироксин
- М — медиана
- НЙД — низкоiodная диета
- ОД — обычная диета
- РЙТ — радиоидотерапия (первая послеоперационная радиоидотерапия)
- СНЙД — строгая низкоiodная диета
- УНЙД — умеренная низкоiodная диета.

группе пациентов будет рЧТТГ, однако требуется исследование влияния характеристик его фармакокинетики на эффективность РИТ. Кроме того, его доступность в настоящее время ограничена высокой стоимостью и обуславливает необходимость удешевления технологии его производства в Российской Федерации и пересмотра доступности нуждающимся группам пациентов.

В рамках повышения эффективности РИТ одним из этапов индивидуального подхода к лечению может стать измерение концентрации йода в разовой порции мочи перед проведением РИТ, с целью оценки комплаентности пациента к йод-ограниченной диете и прогнозирования эффективности лечения. Процедура может быть упрощена измерением концентрации йода в слюне, как это предложили V.L. Dekker и соавт. [124], однако, несмотря на равноценную информативность с «золотым стандартом» (йод в суточной моче), этот метод всё ещё требует валидации и имеет определённые ограничения. Немаловажный вклад в определение тактики ведения пациентов может внести определение уровня экспрессии НИС в рамках процедуры стандартного патоморфологического исследования с целью прогнозирования ответа на РИТ, что может повлиять и на терапевтические активности I-131.

Широкий диапазон применяемых терапевтических активностей I-131 является одним из существенных ограничивающих факторов исследований относительно подготовки к РИТ, влияющих на конечную оценку комплексной эффективности, что должно быть принято во внимание при пристальном изучении освещаемого в публикации вопроса.

Разработка более точных и персонализированных подходов к РИТ основана на понимании многих сложных механизмов, включая индивидуальные характеристики пациента, биологию опухоли и другие факторы, которые лежат в основе эффективности и безопасности данного метода лечения. С целью минимизации нежелательных явлений необходимо проводить тщательную выборку пациентов, которые извлекут пользу от данного вмешательства. Проблема обоснованности назначения РИТ требует отдельного внимания и дальнейшего изучения.

Суммируя современные представления и тенденции относительно подготовки к РИТ, перспективным является:

- информирование пациентов относительно заболевания, подготовки к РИТ, режима после лечения и динамического наблюдения с целью повышения качества жизни;
- сокращения периода йод-ограниченной диеты до 4–7 дней или полный отказ существенных ограничений питания, либо расширение диетического режима в период йод-ограниченной диеты в зависимости от йодного статуса региона и снижение «порога» оптимального предабляционного уровня йода до 100–150 мкг/л;

- рассмотрение возможности проведения РИТ при концентрации ТТГ <30 мМЕ/л в некоторых группах пациентов (низкий/промежуточный риск рецидива) за счёт сокращения периода отмены ЛТ4 до 2 недель;
- расширение показаний для применения рЧТТГ, в том числе в группе пациентов высокого риска рецидива и у пациентов со значимыми сопутствующими заболеваниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания «Исследование фармакобезопасности тераностических радиофармацевтических лекарственных препаратов с использованием гибридной молекулярной визуализации в диагностике и лечении эндокринных и онкологических заболеваний в детской и взрослой возрастных группах». Регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 123021000041–6.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.В. Рейнберг — вклад в концепцию работы, дизайн обзора, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных и написание текста; К.Ю. Слащук — помощь в сборе и обработке материалов, анализ данных, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; одобрение финальной версии рукописи; А.А. Трухин — редактирование текста, анализ данных, внесение ценных замечаний с целью повышения научной ценности статьи; К.И. Аврамова — помощь в сборе и обработке материала, редактирование текста; М.С. Шеремета — внесение ценных замечаний, одобрение финальной версии рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was conducted within the fund of the State Assignment «Study of pharmacosafety of theranostic radiopharmaceuticals using hybrid molecular imaging in the diagnosis and treatment of endocrine and oncological diseases in children and adults». Registration number 123021000041–6.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. M.V. Reinberg — contribution to the concept

of the paper, design of the review, collection and processing of materials, analysis of the obtained data and writing the text; K.Yu. Slashchuk — assistance in collection and processing of materials, data analysis, making substantial revisions to the manuscript to improve the scientific value of the article; approval

of the final version of the manuscript; A.A. Trukhin — text editing, data analysis, adding valuable comments to improve the scientific value of the article; K.I. Avramova — assistance in collection and processing of materials, text editing; M.S. Sheremeta — adding valuable comments, approval of the final version of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ванушко В.Э., Цуркан А.Ю. Лечение дифференцированного рака щитовидной железы: состояние проблемы // Клиническая экспериментальная тиреологическая. 2010. Т. 6, № 2. С. 24–33. doi: 10.14341/ket20106224-33
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
3. Durante C., Haddy N., Baudin E., et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. Vol. 91, N 8. P. 2892–2899. doi: 10.1210/jc.2005-2838
4. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer [Internet]. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [дата обращения: 01.09.2023]. Доступ по ссылке: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
5. Braverman L.E., Cooper D.S., Kopp P. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 11th ed. // Philadelphia, PA : Wolters Kluwer, 2021.
6. Hassan A., Razi M., Riaz S., et al. Survival Analysis of Papillary Thyroid Carcinoma in Relation to Stage and Recurrence Risk: A 20-Year Experience in Pakistan // *Clinical Nuclear Medicine*. 2016. Vol. 41, N 8. P. 606–613. doi: 10.1097/RLU.0000000000001237
7. Клинические рекомендации — Дифференцированный рак щитовидной железы. ID 329. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/329_1 Дата обращения: 1.09.2023
8. Avram A.M., Giovanella L., Greenspan B., et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version // *Journal of Nuclear Medicine*. 2022. Vol. 63, N 6. P. 15N–35N.
9. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. 2016. Vol. 26, N 1. P. 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
10. Pacini F., Fuhrer D., Elisei R., et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? // *European Thyroid Journal*. 2022. Vol. 11, N 1. doi: 10.1530/etj-21-0046
11. Filetti S., Durante C., Hartl D., et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30, N 12. P. 1856–1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400
12. Perros P., Boelaert K., Colley S., et al. Guidelines for the management of thyroid cancer // *Clinical Endocrinology*. 2014. Vol. 81, Suppl. 1. P. 1–122. doi: 10.1111/cen.12515
13. Haddad R.I., Bischoff L., Ball D., et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022. Vol. 20, N 8. P. 925–951. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040
14. Golger A., Fridman T.R., Eski S., et al. Three-week thyroxine withdrawal thyroglobulin stimulation screening test to detect low-risk residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma // *Journal of Endocrinological Investigation*. 2003. Vol. 26, N 10. P. 1023–1031. doi: 10.1007/bf03348202
15. Davids T., Witterick I.J., Eski S., et al. Three-Week Thyroxine Withdrawal: A Thyroid-Specific Quality of Life Study // *The Laryngoscope*. 2006. Vol. 116, N 2. P. 250–253. doi: 10.1097/01.mlg.0000192172.61889.43
16. Lee J., Yun M.J., Nam K.H., et al. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2010. 2010. Vol. 20. P. 173–179. doi: 10.1089/thy.2009.0187
17. Leboeuf R., Perron P., Carpentier A.C., Verreault J., Langlois M.F. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial // *Clinical Endocrinology*. 2007. Vol. 67, N 6. P. 839–844. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02972.x
18. Rajamanickam S., Chaukar D., Siddiq S., Basu S., D'Cruz A. Quality of life comparison in thyroxine hormone withdrawal versus triiodothyronine supplementation prior to radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma: a prospective cohort study in the Indian population // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021. Vol. 279, N 4. doi: 10.1007/s00405-021-06948-6
19. Luna R., Penín M., Seoane I., et al. ¿Es necesario suspender durante 4 semanas el tratamiento con tiroxina antes de la realización de un rastreo-ablación? // *Endocrinología y Nutrición*. 2012. Vol. 59, N 4. P. 227–231. (In Spanish) doi: 10.1016/j.endonu.2012.02.004
20. Dow K.H., Ferrell B.R., Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy // *Thyroid*. 1997. Vol. 7, N 4. P. 613–619. doi: 10.1089/thy.1997.7.613
21. Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients // *Clinical Endocrinology*. 2002. Vol. 57, N 4. P. 523–527. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01631.x
22. Piccardo A., Puntoni M., Ferrarazzo G., et al. Could short thyroid hormone withdrawal be an effective strategy for radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer patients? // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018. Vol. 45, N 7. P. 1218–1223. doi: 10.1007/s00259-018-3955-x
23. Santos P.A., Flamini M.E., Mourato F.A., et al. Is a four-week hormone suspension necessary for thyroid remnant ablation in low and intermediate risk patients? A pilot study with quality-of-life assessment // *Brazilian Journal of Radiation Sciences*. 2022. Vol. 10, N 4. P. 1–16. doi:10.15392/2319-0612.2022.2047
24. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid

- nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2009. Vol. 19, N 11. P. 1167–1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110
- 25.** Rosário P.W., Vasconcelos F.P., Cardoso L.D., et al. Managing thyroid cancer without thyroxine withdrawal // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006. Vol. 50, N 1. P. 91–96. doi: 10.1590/s0004-27302006000100013
- 26.** Edmonds C.J., Hayes S., Kermode J.C., Thompson B.D. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine // *The British Journal of Radiology*. 1977. Vol. 50, N 599. P. 799–807. doi: 10.1259/0007-1285-50-599-799
- 27.** Giovanella L., Piccardo A. A “new/old method” for TSH stimulation: could a third way to prepare DTC patients for 131I remnant ablation possibly exist? // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015. Vol. 43, N 2. P. 221–223. doi:10.1007/s00259-015-3245-9
- 28.** Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Фарафонова У.В., и др. Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015. Т. 11, № 1. С. 50. doi: 10.14341/ket2015150-58
- 29.** Xiao J., Yun C., Cao J., et al. A pre-ablative thyroid-stimulating hormone with 30-70 mIU/L achieves better response to initial radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma patients // *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, N 1. doi: 10.1038/s41598-020-80015-8
- 30.** Zhao T., Liang J., Guo Z., Li T., Lin Y. In Patients with Low- to Intermediate-Risk Thyroid Cancer, a Preablative Thyrotropin Level of 30 μ IU/mL Is Not Adequate to Achieve Better Response to 131I Therapy // *Clinical Nuclear Medicine*. 2016. Vol. 41, N 6. P. 454–458. doi:10.1097/rlu.0000000000001167
- 31.** Hasbek Z., Turgut B. Is Very High Thyroid Stimulating Hormone Level Required in Differentiated Thyroid Cancer for Ablation Success? // *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*. 2016. Vol. 25, N 2. P. 79–84. doi: 10.4274/mirt.88598
- 32.** Vrachimis A., Riemann B., Mäder U., Reiners C., Verburg F.A. Endogenous TSH levels at the time of 131I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016. Vol. 43, N 2. P. 224–231. doi:10.1007/s00259-015-3223-2
- 33.** Montesano T., Durante C., Attard M., et al. Age influences TSH serum levels after withdrawal of l-thyroxine or rhTSH stimulation in patients affected by differentiated thyroid cancer // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2007. Vol. 61, N 8. P. 468–471. doi: 10.1016/j.biopha.2007.04.001
- 34.** Ju N., Hou L., Song H., et al. TSH \geq 30 mIU/L may not be necessary for successful 131I remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer // *European Thyroid Journal*. 2023. Vol. 12, N 4. doi: 10.1530/ETJ-22-0219
- 35.** Ren B., Zhu Y. A New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, N 5. P. 2708. doi: 10.3390/ijms23052708
- 36.** Rubio G.A., Catanuto P., Glassberg M.K., Lew J.I., Elliot S.J. Estrogen receptor subtype expression and regulation is altered in papillary thyroid cancer after menopause // *Surgery*. 2018. Vol. 163, N 1. P. 143–149. doi: 10.1016/j.surg.2017.04.031
- 37.** Derwahl M., Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer // *Endocrine-Related Cancer*. 2014. Vol. 21, N 5. P. T273–T283. doi: 10.1530/erc-14-0053
- 38.** Rajoria S., Suriano R., Shanmugam A., et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells // *Thyroid*. 2010. Vol. 20, N 1. P. 33–41. doi: 10.1089/thy.2009.0296
- 39.** Tala H., Robbins R., Fagin J.A., Larson S.M., Tuttle R.M. Five-year survival is similar thyroid cancer patients with metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. Vol. 96, N 7. P. 2105–2111. doi: 10.1210/jc.2011-0305
- 40.** Rosario P.W., Mourão G.F., Calsolari M.R. Recombinant human TSH versus thyroid hormone withdrawal in adjuvant therapy with radioactive iodine of patients with papillary thyroid carcinoma and clinically apparent lymph node metastases not limited to the central compartment (cN1b) // *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2017. Vol. 61, N 2. P. 167–172. doi:10.1590/2359-3997000000247
- 41.** Hugo J., Robenshtok E., Grewal R., Larson S., Tuttle R.M. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence // *Thyroid*. 2012. Vol. 22, N 10. P. 1007–1015. doi: 10.1089/thy.2012.0183
- 42.** Robenshtok E., Tuttle R.M. Role of Recombinant Human Thyrotropin (rhTSH) in the Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer // *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2012. Vol. 3, N 3. P. 182–189. doi: 10.1007/s13193-011-0115-1
- 43.** Higuchi C.R.S., Fernanda P., Jurnior P.A., et al. Clinical Outcomes After Radioiodine Therapy, According to the Method of Preparation by Recombinant TSH vs. Endogenous Hypothyroidism, in Thyroid Cancer Patients at Intermediate-High Risk of Recurrence // *Frontiers in Nuclear Medicine*. 2021. Vol. 1. doi: 10.3389/fnume.2021.785768
- 44.** Lawhn-Heath C., Flavell R.R., Chuang E.Y., Liu C. Failure of iodine uptake in microscopic pulmonary metastases after recombinant human thyroid-stimulating hormone stimulation // *World Journal of Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 19, N 1. P. 61–64. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_29_19
- 45.** Lee H., Paeng J.C., Choi H., et al. Effect of TSH stimulation protocols on adequacy of low-iodine diet for radioiodine administration // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, N 9. P. e0256727. doi: 10.1371/journal.pone.0256727
- 46.** Driedger A.A., Kotowycz N. Two Cases of Thyroid Carcinoma That Were Not Stimulated by Recombinant Human Thyrotropin // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. Vol. 89, N 2. P. 585–590. doi: 10.1210/jc.2003-031650
- 47.** Mernagh P., Campbell S., Dietlein M., et al. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: The German perspective // *European Journal of Endocrinology*. 2006. Vol. 155, N 3. P. 405–414. doi: 10.1530/eje.1.02223
- 48.** Mernagh P., Suebwongpat A., Silverberg J., Weston A. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer: The Canadian perspective // *Value in Health*. 2010. Vol. 13, N 3. P. 180–187. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00650.x
- 49.** Borget I., Bonastre J., Catargi B., et al. Quality of life and cost-effectiveness assessment of radioiodine ablation strategies in patients with thyroid cancer: results from the randomized phase III

- ESTIMABL trial // *Journal of Clinical Oncology*. 2015. Vol. 33, N 26. P. 2885–2892. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6722
- 50.** Nijhuis T.F., van Weperen W., de Klerk J.M.H. Costs associated with the withdrawal of thyroid hormone suppression therapy during the follow-up treatment of well-differentiated thyroid cancer // *Tijdschrift voor nucleaire geneeskunde*. 1999. Vol. 21. P. 98–100.
- 51.** Vallejo J.A., Muros M.A. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer treatment in Spanish hospitals // *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2017. Vol. 36, N 6. P. 362–370. doi: 10.1016/j.remnie.2017.09.001
- 52.** Luster M., Felbinger R., Dietlein M., Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration // *Thyroid*. 2005. Vol. 15, N 10. P. 1147–1155. doi: 10.1089/thy.2005.15.1147
- 53.** Rosario P.W., Xavier A.C., Calsolari M.R. Recombinant human thyrotropin in thyroid remnant ablation with 131I in high-risk patients // *Thyroid*. 2010. Vol. 20, N 11. P. 1247–1252. doi: 10.1089/thy.2010.0114
- 54.** Iizuka Y., Katagiri T., Ogura K., Inoue M., et al. Comparison of thyroid hormone withdrawal and recombinant human thyroid-stimulating hormone administration for adjuvant therapy in patients with intermediate- to high-risk differentiated thyroid cancer // *Annals of Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 34, N 10. P. 736–741. doi: 10.1007/s12149-020-01497-0
- 55.** Robbins R.J., Driedger A., Magner J.; The U.S. and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine // *Thyroid*. 2006. Vol. 16, N 11. P. 1121–1130. doi: 10.1089/thy.2006.16.1121
- 56.** Tu J., Wang S., Huo Z., et al. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis // *Radiotherapy and Oncology*. 2014. Vol. 110, N 1. P. 25–30. doi: 10.1016/j.radonc.2013.12.018
- 57.** Ma C., Xie J., Liu W., et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. doi: 10.1002/14651858.CD008302
- 58.** Wolfson R.M., Rachinsky I., Morrison D., et al. Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone versus Thyroid Hormone Withdrawal for Radioactive Iodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer with Nodal Metastatic Disease // *Journal of Oncology*. 2016. P. 1–6. doi: 10.1155/2016/6496750
- 59.** Klubo-Gwiedzinska J., Burman K.D., Van Nostrand D., et al. Treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin // *Thyroid*. 2012. Vol. 22, N 3. P. 310–317. doi: 10.1089/thy.2011.0235
- 60.** Wolffenbittel B.H., Coppes M.H., Bongaerts A.H., Glaudemans A.W., Links T.P. Unexpected symptoms after rhTSH administration due to occult thyroid carcinoma metastasis // *The Netherlands journal of medicine*. 2013. Vol. 71, N 5. P. 253–256.
- 61.** Tsai H.C., Ho K.C., Chen S.H., et al. Feasibility of Recombinant Human TSH as a Preparation for Radioiodine Therapy in Patients with Distant Metastases from Papillary Thyroid Cancer: Comparison of Long-Term Survival Outcomes with Thyroid Hormone Withdrawal // *Diagnostics*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 221. doi: 10.3390/diagnostics12010221
- 62.** Goldberg L.D., Ditchek N.T. Thyroid carcinoma with spinal cord compression // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1981. Vol. 245, N 9. P. 953–954. doi: 10.1001/jama.1981.03310340043025
- 63.** Hoelting T., Tezelman S., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Clark O.H. Biphasic effects of thyrotropin on invasion and growth of papillary and follicular thyroid cancer in vitro // *Thyroid*. 1995. Vol. 5, N 1. P. 35–40. doi: 10.1089/thy.1995.5.35
- 64.** Pietz L., Michalek K., Waško R., et al. Wpływ stymulacji endogennego TSH na wzrost resztkowej objętości tarczycy u chorych po całkowitej tyreoidektomii z powodu raka zróżnicowanego tarczycy // *Endokrynologia Polska*. 2008. Vol. 59. P. 119–122. (In Polish).
- 65.** Дедов И.И., Румянцев П.О., Нижегородова К.С., и др. Первый отечественный опыт применения рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона при подготовке больных высокодифференцированным раком щитовидной железы к радиойоддиагностике и радиойодаблации // *Эндокринная хирургия*. 2018. Т. 12, № 3. С. 128–139. doi: 10.14341/serg9806
- 66.** Saracyn M., Lubas A., Bober B., et al. Recombinant human thyrotropin worsens renal cortical perfusion and renal function in patients after total thyroidectomy due to differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2020. Vol. 30, N 5. P. 653–660. doi: 10.1089/thy.2019.0372
- 67.** Chaker L., Razvi S., Bensenor I.M., et al. Hypothyroidism // *Nature Reviews Disease Primers*. 2022. Vol. 8, N 1. doi: 10.1038/s41572-022-00357-7
- 68.** Ortega-Carvalho T.M., Sidhaye A.R., Wondisford F.E. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders // *Nature Reviews Endocrinology*. 2014. Vol. 10, N 10. P. 582–591. doi: 10.1038/nrendo.2014.143
- 69.** Lien E.A., Nedrebo B.G., Varhaug J.E., et al. Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000. Vol. 85, N 3. P. 1049–1053. doi: 10.1210/jcem.85.3.6439
- 70.** Bicikova M., Hampl R., Hill M., et al. Steroids, sex hormone-binding globulin, homocysteine, selected hormones and markers of lipid and carbohydrate metabolism in patients with severe hypothyroidism and their changes following thyroid hormone supplementation // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003. Vol. 41, N 3. P. 284–292. doi: 10.1515/CCLM.2003.045
- 71.** Lee S.J., Lee H.Y., Lee W.W., Kim S.E. The effect of recombinant human thyroid stimulating hormone on sustaining liver and renal function in thyroid cancer patients during radioactive iodine therapy // *Nuclear Medicine Communications*. 2014. Vol. 35, N 7. P. 727–732. doi: 10.1097/MNM.000000000000118
- 72.** Targher G., Montagnana M., Salvagno G., et al. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients // *Clinical Endocrinology*. 2008. Vol. 68, N 3. P. 481–484. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03068.x
- 73.** Pearce E.N., Wilson P.W., Yang Q., Vasan R.S., Braverman L.E. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 93, N 3. P. 888–894. doi: 10.1210/jc.2007-1987
- 74.** Ness G.C., Lopez D., Chambers C.M., et al. Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum

- lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3- methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression // *Biochemical Pharmacology*. 1998. Vol. 56, N 1. P. 121–129. doi: 10.1016/S0006-2952(98)00119-1
- 75.** Pattaravimonporn N., Chaikijurajai T., Chamroonrat W., Sriphrapadang C. Myxedema Psychosis after Levothyroxine Withdrawal in Radioactive Iodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: A Case Report // *Case Reports in Oncology*. 2021. Vol. 14, N 3. P. 1596–1600. doi: 10.1159/000520128
- 76.** Nagamachi S., Jinnouchi S., Nishii R., et al. Cerebral blood flow abnormalities induced by transient hypothyroidism after thyroidectomy — analysis by tc-99m-HMPAO and SPM96 // *Annals of Nuclear Medicine*. 2004. Vol. 18, N 6. P. 469–477. doi: 10.1007/BF02984562
- 77.** Constant E.L., De Volder A.G., Ivanoiu A., et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001. Vol. 86, N 8. P. 3864–3870. doi: 10.1210/jcem.86.8.7749
- 78.** Duntas L.H., Biondi B. Short-term hypothyroidism after Levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences // *European Journal of Endocrinology*. 2007. Vol. 156, N 1. P. 13–19. doi: 10.1530/eje.1.02310
- 79.** Kao P.F., Lin J.D., Chiu C.T., et al. Gastric emptying function changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004. Vol. 19, N 6. P. 655–660. doi: 10.1111/j.1440-1746.2003.03326.x
- 80.** Botella-Carretero J.I., Prados A., Manzano L., et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal // *European Journal of Endocrinology*. 2005. Vol. 153, N 2. P. 223–230. doi: 10.1530/eje.1.01951
- 81.** Duranton F., Lacoste A., Faurous P., et al. Exogenous thyrotropin improves renal function in euthyroid patients, while serum creatinine levels are increased in hypothyroidism // *Clinical Kidney Journal*. 2013. Vol. 6, N 5. P. 478–483. doi: 10.1093/ckj/sft092
- 82.** Coura-Filho G.B., Willegaignon J., Buchpiguel C.A., Sapienza M.T. Effects of thyroid hormone withdrawal and recombinant human thyrotropin on glomerular filtration rate during radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2015. Vol. 25, N 12. P. 1291–1296. doi: 10.1089/thy.2015.0173
- 83.** An Y.S., Lee J., Kim H.K., Lee S.J., Yoon J.K. Effect of withdrawal of thyroid hormones versus administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone on renal function in thyroid cancer patients // *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, N 1. doi: 10.1038/s41598-023-27455-0
- 84.** Den Hollander J.G., Wulkan R.W., Mantel M.J., Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function // *Clinical Endocrinology*. 2005. Vol. 62, N 4. P. 423–427. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02236.x
- 85.** Cho Y.Y., Kim S.K., Jung J.H., et al. Long-term outcomes of renal function after radioactive iodine therapy for thyroid cancer according to preparation method: thyroid hormone withdrawal vs. recombinant human thyrotropin // *Endocrine*. 2019. Vol. 64, N 2. P. 293–298. doi: 10.1007/s12020-018-1807-x
- 86.** Kreisman S.H., Hennessey J.V. Consistent Reversible Elevations of Serum Creatinine Levels in Severe Hypothyroidism // *Archives of Internal Medicine*. 1999. Vol. 159, N 1. P. 79–82. doi: 10.1001/archinte.159.1.79
- 87.** Mariani L.H., Berns J.S. The Renal Manifestations of Thyroid Disease // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012. Vol. 23, N 1. P. 22–26. doi: 10.1681/ASN.2010070766
- 88.** Kim S.K., Yun G.Y., Kim K.H. et al. Severe hyponatremia following radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2014. Vol. 24, N 4. P. 773–777. doi: 10.1089/thy.2013.0110
- 89.** Nozu T., Yoshida Y., Ohira M., Okumura T. Severe hyponatremia in association with I (131) therapy in a patient with metastatic thyroid cancer // *Internal Medicine*. 2011. Vol. 50, N 19. P. 2169–2174. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5740
- 90.** Shakir M.K., Krook L.S., Schraml F.V., Clyde P.W. Symptomatic hyponatremia in association with a low-iodine diet and levothyroxine withdrawal prior to I131 in patients with metastatic thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2008. Vol. 18, N 7. P. 787–792. doi: 10.1089/thy.2008.0050
- 91.** Al Nozha O.M., Vautour L., How J. Life-threatening hyponatremia following a low-iodine diet: a case report and review of all reported cases // *Endocrine Practice*. 2011. Vol. 17, N 5. P. e113–e117. doi: 10.4158/EP11045.CR
- 92.** Lee J.E., Kim S.K., Han K.H., et al. Risk factors for developing hyponatremia in thyroid cancer patients undergoing radioactive iodine therapy // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 8. P. e106840. doi: 10.1371/journal.pone.0106840
- 93.** Horie I., Ando T., Imaizumi M., Usa T., Kawakami A. Hyperkalemia develops in some thyroidectomized patients undergoing thyroid hormone withdrawal in preparation for radioactive iodine ablation for thyroid carcinoma // *Endocrine Practice*. 2015. Vol. 21, N 5. P. 488–494. doi: 10.4158/EP14532.OR
- 94.** Hyer S., Kong A., Pratt B., Harmer C. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer // *Clinical Oncology*. 2007. Vol. 19, N 1. P. 83–86. doi: 10.1016/j.clon.2006.11.005
- 95.** Riachy R., Ghazal N., Haidar M.B., Elamine A., Nasrallah M.P. Early Sialadenitis After Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: Prevalence and Predictors // *International Journal of Endocrinology*. 2020. Vol. 2020. P. 1–7. doi: 10.1155/2020/8649794
- 96.** Adramerinas M., Andreadis D., Vahsevanos K., Pouloupoulos A., Pazaitou-Panayiotou K. Sialadenitis as a complication of radioiodine therapy in patients with thyroid cancer: where do we stand? // *Hormones*. 2021. Vol. 20, N 4. P. 669–678. doi: 10.1007/s42000-021-00304-3
- 97.** Silberstein E. Prevention of radiation sialadenitis and glossitis after radioiodine-131 therapy of thyroid cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. 2007. Vol. 48, Suppl. 2.
- 98.** Ma C., Xie J., Jiang Z., Wang G., Zuo S. Does amifostine have radioprotective effects on salivary glands in high-dose radioactive iodine-treated differentiated thyroid cancer // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010. Vol. 37, N 9. P. 1778–1785. doi: 10.1007/s00259-009-1368-6
- 99.** Nakada K., Ishibashi T., Takei T. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? // *Journal of nuclear medicine*. 2005. Vol. 46, N 2. P. 261–266.
- 100.** Le Roux M.K., Graillon N., Guyot L. Salivary side effects after radioiodine treatment for differentiated papillary thyroid carcinoma: Long-term study // *Head & Neck*. 2020. Vol. 42, N 11. P. 3133–3140. doi: 10.1002/hed.26359
- 101.** Jentzen W., Balschuweit D., Schmitz J., et al. 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 // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010. Vol. 37, N 12. P. 2298–2306. doi: 10.1007/s00259-010-1532-z
- 102.** Трухин А.А., Ярцев В.Д., Шеремета М.С., и др. Вторичная облитерация слезоотводящих путей при проведении радиоiodтерапии 131I дифференцированного рака щитовидной железы // *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022. Т. 12, № 4. С. 415–424. doi: 10.30895/1991-2919-2022-12-4-415-424
- 103.** Iakovou I., Goulis D.G., Tsinaslanidou Z., et al. Effect of recombinant human thyroid-stimulating hormone or levothyroxine withdrawal on salivary gland dysfunction after radioactive iodine administration for thyroid remnant ablation // *Head & Neck*. 2016. Vol. 38, Suppl. 1. P. E227–230. doi: 10.1002/hed.23974
- 104.** Rosario P.W., Calsolari M.R. Salivary and lacrimal gland dysfunction after remnant ablation with radioactive iodine in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human thyrotropin // *Thyroid*. 2013. Vol. 23, N 5. P. 617–619. doi: 10.1089/thy.2012.0050
- 105.** Molenaar R.J., Sidana S., Radivoyevitch T., et al. Risk of Hematologic Malignancies After Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2018. Vol. 36, N 18. P. 1831–1839. doi: 10.1200/JCO.2017.75.0232
- 106.** Signore A., Campagna G., Marinaccio J., et al. Analysis of Short-Term and Stable DNA Damage in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated with 131I in Hypothyroidism or with Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone for Remnant Ablation // *Journal of Nuclear Medicine*. 2022. Vol. 63, N 10. P. 1515–1522. doi: 10.2967/jnumed.121.263442
- 107.** Sohn S.Y., Choi J.Y., Jang H.W., et al. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer // *Thyroid*. 2013. Vol. 23, N 6. P. 741–747. doi: 10.1089/thy.2012.0136
- 108.** Lakshmanan M., Schaffer A., Robbins J., Reynolds J., Norton J. A simplified low iodine diet in I-131 scanning and therapy of thyroid cancer // *Clinical Nuclear Medicine*. 1988. Vol. 13, N 12. P. 866–868. doi: 10.1097/00003072-198812000-00003
- 109.** Maxon H.R., Thomas S.R., Boehringer A., et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants // *Clinical Nuclear Medicine*. 1983. Vol. 8, N 3. P. 123–126. doi: 10.1097/00003072-198303000-00006
- 110.** Tala Jury H.P., Castagna M.G., Fioravanti C., et al. Lack of association between urinary iodine excretion and successful thyroid ablation in thyroid cancer patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010. Vol. 95, N 1. P. 230–237. doi: 10.1210/jc.2009-1624
- 111.** Lee M., Lee Y.K., Jeon T.J., et al. Low iodine diet for one week is sufficient for adequate preparation of high dose radioactive iodine ablation therapy of differentiated thyroid cancer patients in iodine-rich areas // *Thyroid*. 2014. Vol. 24, N 8. P. 1289–1296. doi: 10.1089/thy.2013.0695
- 112.** Tobey A.E., Hongxiu L., Auh S., et al. Urine iodine excretion exceeding 250 ug/24h is associated with higher likelihood of progression in intermediate and high-risk thyroid cancer patients treated with radioactive iodine [abstract] // *Thyroid*. 2018. Vol. 28, Suppl. 1. P. A40–A41
- 113.** Pluijmen M.J., Eustatia-Rutten C., Goslings B.M., et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Clinical Endocrinology*. 2003. Vol. 58, N 4. P. 428–435. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01735.x
- 114.** Morris L.F., Wilder M.S., Waxman A.D., Braunstein G.D. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2001. Vol. 11, N 8. P. 749–755. doi: 10.1089/10507250152484583
- 115.** Yoo I.D.K.S., Kim S.H., Seo Y.Y., et al. The success rate of initial (131) i ablation in differentiated thyroid cancer: comparison between less strict and very strict low iodine diets // *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012. Vol. 46, N 1. P. 34–40. doi: 10.1007/s13139-011-0111-y
- 116.** Ito S., Iwano S., Kato K., Naganawa S. Predictive factors for the outcomes of initial I-131 low-dose ablation therapy to Japanese patients with differentiated thyroid cancer. journal article // *Annals of Nuclear Medicine*. 2018. Vol. 32, N 6. P. 418–424. doi: 10.1007/s12149-018-1261-0
- 117.** Lim C.Y., Kim J.Y., Yoon M.J., et al. Effect of a low iodine diet vs. restricted iodine diet on postsurgical preparation for radioiodine ablation therapy in thyroid carcinoma patients // *Yonsei Medical Journal*. 2015. Vol. 56, N 4. P. 1021–1027. doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.1021
- 118.** Kim H.K., Lee S.Y., Lee J.I., et al. Daily urine iodine excretion while consuming a low-iodine diet in preparation for radioactive iodine therapy in a high iodine intake area // *Clinical Endocrinology*. 2011. Vol. 75, N 6. P. 851–856. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04157.x
- 119.** Tomoda C., Uruno T., Takamura Y., et al. Reevaluation of stringent low iodine diet in outpatient preparation for radioiodine examination and therapy // *Endocrine Journal*. 2005. Vol. 52, N 2. P. 237–240. doi: 10.1507/endocrj.52.237
- 120.** Sohaimi W.F., Abdul Manap M., Kasilingam L., et al. Randomised controlled trial of one-week strict low-iodine diet versus one-week non-specified low iodine diet in differentiated thyroid carcinoma // *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. 2019. Vol. 27, N 2. P. 99–105.
- 121.** Dekker B.L., Links M.H., Muller Kobold A.C., et al. Low-iodine Diet of 4 Days Is Sufficient Preparation for 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer Patients // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022. Vol. 107, N 2. P. e604–e611. doi: 10.1210/clinem/dgab691
- 122.** Padovani R.P., Maciel R.M., Kasamatsu T.S., et al. Assessment of the Effect of Two Distinct Restricted Iodine Diet Durations on Urinary Iodine Levels (Collected over 24 h or as a Single-Spot Urinary Sample) and Na (+)/I (-) Symporter Expression // *European Thyroid Journal*. 2015. Vol. 4, N 2. P. 99–105. doi: 10.1159/000433426
- 123.** Park J.T., Hennessey J.V. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine rTSH scanning in patients taking levothyroxine // *Thyroid*. 2004. Vol. 14, N 1. P. 57–63. doi: 10.1089/105072504322783858
- 124.** Dekker B.L., Touw D.J., van der Horst-Schrivers A.N.A., et al. Use of Salivary Iodine Concentrations to Estimate the Iodine Status of Adults in Clinical Practice // *The Journal of Nutrition*. 2021. Vol. 151, N 12. P. 3671–3677. doi: 10.1093/jn/nxab303

REFERENCES

1. Vanushko VE, Tsurkan AYu. Treatment of differentiated thyroid cancer: cure statement of the problem. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010;6(2):24–33. (In Russ). doi: 10.14341/ket20106224-33
2. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, editors. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsena –of NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2022. (In Russ).
3. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(8):2892–2899. doi: 10.1210/jc.2005-2838
4. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer [Internet]. *National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*. [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
5. Braverman LE, Cooper DS, Kopp P. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 11th ed.. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2021.
6. Hassan A, Razi M, Riaz S, et al. Survival Analysis of Papillary Thyroid Carcinoma in Relation to Stage and Recurrence Risk: A 20-Year Experience in Pakistan. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016;41(8):606–613. doi: 10.1097/RLU.0000000000001237
7. *Well-differentiated thyroid cancer. Clinical guidelines*. ID 329. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329_1 (In Russ)
8. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022;63(6):15N–35N.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
10. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *European Thyroid Journal*. 2022;11(1). doi: 10.1530/etj-21-0046
11. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(12):1856–1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400
12. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*. 2014;81 Suppl. 1:1–122. doi: 10.1111/cen.12515
13. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(8):925–951. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040
14. Golger A, Fridman TR, Eski S, et al. Three-week thyroxine withdrawal thyroglobulin stimulation screening test to detect low-risk residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2003;26(10):1023–1031. doi: 10.1007/bf03348202
15. Davids T, Witterick IJ, Eski S, et al. Three-Week Thyroxine Withdrawal: A Thyroid-Specific Quality of Life Study. *The Laryngoscope*. 2006;116(2):250–253. doi: 10.1097/01.mlg.0000192172.61889.43
16. Lee J, Yun MJ, Nam KH, et al. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20:173–179. doi: 10.1089/thy.2009.0187
17. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois MF. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. *Clinical Endocrinology*. 2007;67(6):839–844. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02972.x
18. Rajamanickam S, Chaukar D, Siddiq S, Basu S, D'Cruz A. Quality of life comparison in thyroxine hormone withdrawal versus triiodothyronine supplementation prior to radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma: a prospective cohort study in the Indian population. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021;279(4). doi: 10.1007/s00405-021-06948-6
19. Luna R, Penín M, Seoane I, et al. ¿Es necesario suspender durante 4 semanas el tratamiento con tiroxina antes de la realización de un rastreo-ablación? *Endocrinología y Nutrición*. 2012;59(4):227–231. (In Spanish). doi: 10.1016/j.endonu.2012.02.004
20. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid*. 1997;7(4):613–619. doi: 10.1089/thy.1997.7.613
21. Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. *Clinical Endocrinology*. 2002;57(4):523–527. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01631.x
22. Piccardo A, Puntoni M, Ferrarazzo G, et al. Could short thyroid hormone withdrawal be an effective strategy for radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer patients? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018;45(7):1218–1223. doi: 10.1007/s00259-018-3955-x
23. Santos PA, Flamini ME, Mourato FA, et al. Is a four-week hormone suspension necessary for thyroid remnant ablation in low and intermediate risk patients? A pilot study with quality-of-life assessment. *Brazilian Journal of Radiation Sciences*. 2022;10(4):1–16. doi:10.15392/2319-0612.2022.2047
24. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167–1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110
25. Rosário PW, Vasconcelos FP, Cardoso LD, et al. Managing thyroid cancer without thyroxine withdrawal. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50(1):91–96. doi: 10.1590/s0004-27302006000100013
26. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *The British Journal of Radiology*. 1977;50(599):799–807. doi: 10.1259/0007-1285-50-599-799
27. Giovanella L, Piccardo A. A “new/old method” for TSH stimulation: could a third way to prepare DTC patients for 131I remnant ablation possibly exist? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;43(2):221–223. doi:10.1007/s00259-015-3245-9
28. Semenov DYU, Boriskova ME, Farafonova UV, et al. Prognostic value of Sodium-Iodide Symporter (NIS) in differentiated thyroid

- cancer. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(1):50. (In Russ). doi: 10.14341/ket2015150-58
29. Xiao J, Yun C, Cao J, et al. A pre-ablative thyroid-stimulating hormone with 30-70 mIU/L achieves better response to initial radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1). doi: 10.1038/s41598-020-80015-8
30. Zhao T, Liang J, Guo Z, Li T, Lin Y. In Patients with Low- to Intermediate-Risk Thyroid Cancer, a Preablative Thyrotropin Level of 30 μ U/mL Is Not Adequate to Achieve Better Response to 131I Therapy. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016;41(6):454–458. doi:10.1097/rlu.0000000000001167
31. Hasbek Z, Turgut B. Is Very High Thyroid Stimulating Hormone Level Required in Differentiated Thyroid Cancer for Ablation Success? *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*. 2016;25(2):79–84. doi: 10.4274/mirt.88598
32. Vrachimis A, Riemann B, Mäder U, Reiners C, Verburg FA. Endogenous TSH levels at the time of 131I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016;43(2):224–231. doi: 10.1007/s00259-015-3223-2
33. Montesano T, Durante C, Attard M, et al. Age influences TSH serum levels after withdrawal of l-thyroxine or rhTSH stimulation in patients affected by differentiated thyroid cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2007;61(8):468–471. doi: 10.1016/j.biopha.2007.04.001
34. Ju N, Hou L, Song H, et al. TSH \geq 30 mU/L may not be necessary for successful 131I remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *European Thyroid Journal*. 2023;12(4). doi: 10.1530/ETJ-22-0219
35. Ren B, Zhu Y. A New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(5):2708. doi: 10.3390/ijms23052708
36. Rubio GA, Catanuto P, Glassberg MK, Lew JI, Elliot SJ. Estrogen receptor subtype expression and regulation is altered in papillary thyroid cancer after menopause. *Surgery*. 2018;163(1):143–149. doi: 10.1016/j.surg.2017.04.031
37. Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2014;21(5):T273–T283. doi: 10.1530/erc-14-0053
38. Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells. *Thyroid*. 2010;20(1):33–41. doi: 10.1089/thy.2009.0296
39. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM. Five-year survival is similar thyroid cancer patients with metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):2105–2111. doi: 10.1210/jc.2011-0305
40. Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Recombinant human TSH versus thyroid hormone withdrawal in adjuvant therapy with radioactive iodine of patients with papillary thyroid carcinoma and clinically apparent lymph node metastases not limited to the central compartment (cN1b). *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2017;61(2):167–172. doi:10.1590/2359-3997000000247
41. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid*. 2012;22(10):1007–1015. doi: 10.1089/thy.2012.0183
42. Robenshtok E, Tuttle RM. Role of Recombinant Human Thyrotropin (rhTSH) in the Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2012;3(3):182–189. doi: 10.1007/s13193-011-0115-1
43. Higuchi CRS, Fernanda P, Jurnior PA, et al. Clinical Outcomes After Radioiodine Therapy, According to the Method of Preparation by Recombinant TSH vs. Endogenous Hypothyroidism, in Thyroid Cancer Patients at Intermediate-High Risk of Recurrence. *Frontiers in Nuclear Medicine*. 2021;1. doi: 10.3389/fnume.2021.785768
44. Lawhn-Heath C, Flavell RR, Chuang EY, Liu C. Failure of iodine uptake in microscopic pulmonary metastases after recombinant human thyroid-stimulating hormone stimulation. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2020;19(1):61–64. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_29_19
45. Lee H, Paeng JC, Choi H, et al. Effect of TSH stimulation protocols on adequacy of low-iodine diet for radioiodine administration. *PLoS One*. 2021;16(9):e0256727. doi: 10.1371/journal.pone.0256727
46. Driedger AA, Kotowycz N. Two Cases of Thyroid Carcinoma That Were Not Stimulated by Recombinant Human Thyrotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(2):585–590. doi: 10.1210/jc.2003-031650
47. Mernagh P, Campbell S, Dietlein M, et al. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: The German perspective. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(3):405–414. doi: 10.1530/eje.1.02223
48. Mernagh P, Suebwongpat A, Silverberg J, Weston A. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer: The Canadian perspective. *Value in Health*. 2010;13(3):180–187. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00650.x
49. Borget I, Bonastre J, Catargi B, et al. Quality of life and cost-effectiveness assessment of radioiodine ablation strategies in patients with thyroid cancer: results from the randomized phase III ESTIMABL trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2885–2892. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6722
50. Nijhuis TF, van Weperen W, de Klerk JMH. Costs associated with the withdrawal of thyroid hormone suppression therapy during the follow-up treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Tijdschrift voor nucleaire geneeskunde*. 1999;21:98–100.
51. Vallejo JA, Muros MA. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer treatment in Spanish hospitals. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2017;36(6):362–370. doi: 10.1016/j.remnie.2017.09.001
52. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid*. 2005;15(10):1147–1155. doi: 10.1089/thy.2005.15.1147
53. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. Recombinant human thyrotropin in thyroid remnant ablation with 131I in high-risk patients. *Thyroid*. 2010;20(11):1247–1252. doi: 10.1089/thy.2010.0114
54. Iizuka Y, Katagiri T, Ogura K, Inoue M, et al. Comparison of thyroid hormone withdrawal and recombinant human thyroid-

- stimulating hormone administration for adjuvant therapy in patients with intermediate- to high-risk differentiated thyroid cancer. *Annals of Nuclear Medicine*. 2020;34(10):736–741. doi: 10.1007/s12149-020-01497-0
55. Robbins RJ, Driedger A, Magner J; The U.S. and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid*. 2006;16(11):1121–1130. doi: 10.1089/thy.2006.16.1121
56. Tu J, Wang S, Huo Z, et al. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;110(1):25–30. doi: 10.1016/j.radonc.2013.12.018
57. Ma C, Xie J, Liu W, et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. doi: 10.1002/14651858.CD008302
58. Wolfson RM, Rachinsky I, Morrison D, et al. Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone versus Thyroid Hormone Withdrawal for Radioactive Iodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer with Nodal Metastatic Disease. *Journal of Oncology*. 2016:1–6. doi: 10.1155/2016/6496750
59. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, et al. Treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid*. 2012;22(3):310–317. doi: 10.1089/thy.2011.0235
60. Wolffenbuttel BH, Coppes MH, Bongaerts AH, Glaudemans AW, Links TP. Unexpected symptoms after rhTSH administration due to occult thyroid carcinoma metastasis. *The Netherlands journal of medicine*. 2013;71(5):253–256.
61. Tsai HC, Ho KC, Chen SH, et al. Feasibility of Recombinant Human TSH as a Preparation for Radioiodine Therapy in Patients with Distant Metastases from Papillary Thyroid Cancer: Comparison of Long-Term Survival Outcomes with Thyroid Hormone Withdrawal. *Diagnostics*. 2022;12(1):221 doi: 10.3390/diagnostics12010221
62. Goldberg LD, Ditchek NT. Thyroid carcinoma with spinal cord compression. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1981;245(9):953–954. doi: 10.1001/jama.1981.03310340043025
63. Hoelting T, Tezelman S, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Biphasic effects of thyrotropin on invasion and growth of papillary and follicular thyroid cancer in vitro. *Thyroid*. 1995;5(1):35–40. doi: 10.1089/thy.1995.5.35
64. Pietz L, Michałek K, Waśko R, et al. Wpływ stymulacji endogennego TSH na wzrost resztkowej objętości tarczycy u chorych po całkowitej tyreoidektomii z powodu raka zróżnicowanego tarczycy. *Endokrynologia Polska*. 2008;59:119–122. (In Polish)
65. Dedov II, Rummyantsev PO, Nizhegorodova KS, et al. Recombinant human thyrotropin in radioiodine diagnostics and radioiodine ablation of patients with well-differentiated thyroid cancer: the first experience in Russia. *Endocrine Surgery*. 2018;12(3):128–139. (In Russ). doi: 10.14341/serg9806
66. Saracyn M, Lubas A, Bober B, et al. Recombinant human thyrotropin worsens renal cortical perfusion and renal function in patients after total thyroidectomy due to differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2020;30(5):653–660. doi: 10.1089/thy.2019.0372
67. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, et al. Hypothyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;8(1). doi: 10.1038/s41572-022-00357-7
68. Ortega-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(10):582–591. doi: 10.1038/nrendo.2014.143
69. Lien EA, Nedrebo BG, Varhaug JE, et al. Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(3):1049–1053. doi: 10.1210/jcem.85.3.6439
70. Bicikova M, Hampl R, Hill M, et al. Steroids, sex hormone-binding globulin, homocysteine, selected hormones and markers of lipid and carbohydrate metabolism in patients with severe hypothyroidism and their changes following thyroid hormone supplementation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003;41(3):284–292. doi: 10.1515/CCLM.2003.045
71. Lee SJ, Lee HY, Lee WW, Kim SE. The effect of recombinant human thyroid stimulating hormone on sustaining liver and renal function in thyroid cancer patients during radioactive iodine therapy. *Nuclear Medicine Communications*. 2014;35(7):727–732. doi: 10.1097/MNM.0000000000000118
72. Targher G, Montagnana M, Salvagno G, et al. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients. *Clinical Endocrinology*. 2008;68(3):481–484. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03068.x
73. Pearce EN, Wilson PW, Yang Q, Vasani RS, Braverman LE. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(3):888–894. doi: 10.1210/jc.2007-1987
74. Ness GC, Lopez D, Chambers CM, et al. Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression. *Biochemical Pharmacology*. 1998;56(1):121–129. doi: 10.1016/S0006-2952(98)00119-1
75. Pattaravimonporn N, Chaikijurajai T, Chamroonrat W, Sriprapradang C. Myxedema Psychosis after Levothyroxine Withdrawal in Radioactive Iodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: A Case Report. *Case Reports in Oncology*. 2021;14(3):1596–1600. doi: 10.1159/000520128
76. Nagamachi S, Jinnouchi S, Nishii R, et al. Cerebral blood flow abnormalities induced by transient hypothyroidism after thyroidectomy – analysis by tc-99m-HMPAO and SPM96. *Annals of Nuclear Medicine*. 2004;18(6):469–477. doi: 10.1007/BF02984562
77. Constant EL, De Volder AG, Ivanoiu A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(8):3864–3870. doi: 10.1210/jcem.86.8.7749
78. Duntas LH, Biondi B. Short-term hypothyroidism after Levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. *European Journal of Endocrinology*. 2007;156(1):13–19. doi: 10.1530/eje.1.02310
79. Kao PF, Lin JD, Chiu CT, et al. Gastric emptying function changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004;19(6):655–660. doi: 10.1111/j.1440-1746.2003.03326.x
80. Botella-Carretero JI, Prados A, Manzano L, et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune

- response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. *European Journal of Endocrinology*. 2005;153(2):223–230. doi: 10.1530/eje.1.01951
- 81.** Duranton F, Lacoste A, Faurous P, et al. Exogenous thyrotropin improves renal function in euthyroid patients, while serum creatinine levels are increased in hypothyroidism. *Clinical Kidney Journal*. 2013;6(5):478–483. doi: 10.1093/ckj/sft092
- 82.** Coura-Filho GB, Willegaignon J, Buchpiguel CA, Sapienza MT. Effects of thyroid hormone withdrawal and recombinant human thyrotropin on glomerular filtration rate during radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(12):1291–1296. doi: 10.1089/thy.2015.0173
- 83.** An YS, Lee J, Kim HK, Lee SJ, Yoon JK. Effect of withdrawal of thyroid hormones versus administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone on renal function in thyroid cancer patients. *Scientific Reports*. 2023;13(1). doi: 10.1038/s41598-023-27455-0
- 84.** Den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clinical Endocrinology*. 2005;62(4):423–427. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02236.x
- 85.** Cho YY, Kim SK, Jung JH, et al. Long-term outcomes of renal function after radioactive iodine therapy for thyroid cancer according to preparation method: thyroid hormone withdrawal vs. recombinant human thyrotropin. *Endocrine*. 2019;64(2):293–298. doi: 10.1007/s12020-018-1807-x
- 86.** Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent Reversible Elevations of Serum Creatinine Levels in Severe Hypothyroidism. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(1):79–82. doi: 10.1001/archinte.159.1.79
- 87.** Mariani LH, Berns JS. The Renal Manifestations of Thyroid Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;23(1):22–26. doi: 10.1681/ASN.2010070766
- 88.** Kim SK, Yun GY, Kim KH, et al. Severe hyponatremia following radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24(4):773–777. doi: 10.1089/thy.2013.0110
- 89.** Nozu T, Yoshida Y, Ohira M, Okumura T. Severe hyponatremia in association with I (131) therapy in a patient with metastatic thyroid cancer. *Internal Medicine*. 2011;50(19):2169–2174. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5740
- 90.** Shakir MK, Krook LS, Schraml FV, Clyde PW. Symptomatic hyponatremia in association with a low-iodine diet and levothyroxine withdrawal prior to I131 in patients with metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2008;18(7):787–792. doi: 10.1089/thy.2008.0050
- 91.** Al Nozha OM, Vautour L, How J. Life-threatening hyponatremia following a low-iodine diet: a case report and review of all reported cases. *Endocrine Practice*. 2011;17(5):e113–e117. doi: 10.4158/EP11045.CR
- 92.** Lee JE, Kim SK, Han KH, et al. Risk factors for developing hyponatremia in thyroid cancer patients undergoing radioactive iodine therapy. *PLoS One*. 2014;9(8):e106840. doi: 10.1371/journal.pone.0106840
- 93.** Horie I, Ando T, Imaizumi M, Usa T, Kawakami A. Hyperkalemia develops in some thyroidectomized patients undergoing thyroid hormone withdrawal in preparation for radioactive iodine ablation for thyroid carcinoma. *Endocrine Practice*. 2015;21(5):488–494. doi: 10.4158/EP14532.OR
- 94.** Hyer S, Kong A, Pratt B, Harmer C. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer. *Clinical Oncology*. 2007;19(1):83–86. doi: 10.1016/j.clon.2006.11.005
- 95.** Riachy R, Ghazal N, Haidar MB, Elamine A, Nasrallah MP. Early Sialadenitis After Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: Prevalence and Predictors. *International Journal of Endocrinology*. 2020;2020:1–7. doi: 10.1155/2020/8649794
- 96.** Adramerinas M, Andreadis D, Vahsevanos K, Pouloupoulos A, Pazaitou-Panayiotou K. Sialadenitis as a complication of radioiodine therapy in patients with thyroid cancer: where do we stand? *Hormones*. 2021;20(4):669–678. doi: 10.1007/s42000-021-00304-3
- 97.** Silberstein E. Prevention of radiation sialadenitis and glossitis after radioiodine-131 therapy of thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48 Suppl. 2.
- 98.** Ma C, Xie J, Jiang Z, Wang G, Zuo S. Does amifostine have radioprotective effects on salivary glands in high-dose radioactive iodine-treated differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010;37(9):1778–1785. doi: 10.1007/s00259-009-1368-6
- 99.** Nakada K, Ishibashi T, Takei T. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *Journal of nuclear medicine*. 2005;46(2):261–266.
- 100.** Le Roux MK, Graillon N, Guyot L. Salivary side effects after radioiodine treatment for differentiated papillary thyroid carcinoma: Long-term study. *Head & Neck*. 2020;42(11):3133–3140. doi: 10.1002/hed.26359
- 101.** Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, et al. 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. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010;37(12):2298–2306. doi: 10.1007/s00259-010-1532-z
- 102.** Trukhin AA, Yartsev VD, Sheremeta MS, et al. Nasolacrimal Duct Obstruction Secondary to Radioactive Iodine-131 Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):415–424. doi: 10.30895/1991-2919-2022-12-4-415-424
- 103.** Iakovou I, Goulis DG, Tsinaslanidou Z, et al. Effect of recombinant human thyroid-stimulating hormone or levothyroxine withdrawal on salivary gland dysfunction after radioactive iodine administration for thyroid remnant ablation. *Head & Neck*. 2016;38 Suppl. 1:E227–230. doi: 10.1002/hed.23974
- 104.** Rosario PW, Calsolari MR. Salivary and lacrimal gland dysfunction after remnant ablation with radioactive iodine in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human thyrotropin. *Thyroid*. 2013;23(5):617–619. doi: 10.1089/thy.2012.0050
- 105.** Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T, et al. Risk of Hematologic Malignancies After Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(18):1831–1839. doi: 10.1200/JCO.2017.75.0232
- 106.** Signore A, Campagna G, Marinaccio J, et al. Analysis of Short-Term and Stable DNA Damage in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated with 131I in Hypothyroidism or with Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone for Remnant Ablation. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022;63(10):1515–1522. doi: 10.2967/jnumed.121.263442
- 107.** Sohn SY, Choi JY, Jang HW, et al. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2013;23(6):741–747. doi: 10.1089/thy.2012.0136
- 108.** Lakshmanan M, Schaffer A, Robbins J, Reynolds J, Norton J. A simplified low iodine diet in I-131 scanning and therapy of thyroid cancer. *Clinical Nuclear Medicine*. 1988;13(12):866–868. doi: 10.1097/00003072-198812000-00003

- 109.** Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. *Clinical Nuclear Medicine*. 1983;8(3):123–126. doi: 10.1097/00003072-198303000-00006
- 110.** Tala Jury HP, Castagna MG, Fioravanti C, et al. Lack of association between urinary iodine excretion and successful thyroid ablation in thyroid cancer patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(1):230–237. doi: 10.1210/jc.2009-1624
- 111.** Lee M, Lee YK, Jeon TJ, et al. Low iodine diet for one week is sufficient for adequate preparation of high dose radioactive iodine ablation therapy of differentiated thyroid cancer patients in iodine-rich areas. *Thyroid*. 2014;24(8):1289–1296. doi: 10.1089/thy.2013.0695
- 112.** Tobey AE, Hongxiu L, Auh S, et al. Urine iodine excretion exceeding 250 ug/24h is associated with higher likelihood of progression in intermediate and high-risk thyroid cancer patients treated with radioactive iodine [abstract]. *Thyroid*. 2018;28 Suppl. 1:A40–A41
- 113.** Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*. 2003;58(4):428–435. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01735.x
- 114.** Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2001;11(8):749–755. doi: 10.1089/10507250152484583
- 115.** Yoo IDKS, Kim SH, Seo YY, et al. The success rate of initial (131) i ablation in differentiated thyroid cancer: comparison between less strict and very strict low iodine diets. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012;46(1):34–40. doi: 10.1007/s13139-011-0111-y
- 116.** Ito S, Iwano S, Kato K, Naganawa S. Predictive factors for the outcomes of initial I-131 low-dose ablation therapy to Japanese patients with differentiated thyroid cancer. journal article. *Annals of Nuclear Medicine*. 2018;32(6):418–424. doi: 10.1007/s12149-018-1261-0
- 117.** Lim CY, Kim JY, Yoon MJ, et al. Effect of a low iodine diet vs. restricted iodine diet on postsurgical preparation for radioiodine ablation therapy in thyroid carcinoma patients. *Yonsei Medical Journal*. 2015;56(4):1021–1027. doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.1021
- 118.** Kim HK, Lee SY, Lee JI, et al. Daily urine iodine excretion while consuming a low-iodine diet in preparation for radioactive iodine therapy in a high iodine intake area. *Clinical Endocrinology*. 2011;75(6):851–856. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04157.x
- 119.** Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, et al. Reevaluation of stringent low iodine diet in outpatient preparation for radioiodine examination and therapy. *Endocrine Journal*. 2005;52(2):237–240. doi: 10.1507/endocrj.52.237
- 120.** Sohaimi WF, Abdul Manap M, Kasilingam L, et al. Randomised controlled trial of one-week strict low-iodine diet versus one-week non-specified low iodine diet in differentiated thyroid carcinoma. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. 2019;27(2):99–105.
- 121.** Dekker BL, Links MH, Muller Kobold AC, et al. Low-Iodine Diet of 4 Days Is Sufficient Preparation for 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(2):e604–e611. doi: 10.1210/clinem/dgab691
- 122.** Padovani RP, Maciel RM, Kasamatsu TS, et al. Assessment of the Effect of Two Distinct Restricted Iodine Diet Durations on Urinary Iodine Levels (Collected over 24 h or as a Single-Spot Urinary Sample) and Na (+)/I (-) Symporter Expression. *European Thyroid Journal*. 2015;4(2):99–105. doi: 10.1159/000433426
- 123.** Park JT, Hennessey JV. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine rTSH scanning in patients taking levothyroxine. *Thyroid*. 2004;14(1):57–63. doi: 10.1089/105072504322783858
- 124.** Dekker BL, Touw DJ, van der Horst-Schrivers ANA, et al. Use of Salivary Iodine Concentrations to Estimate the Iodine Status of Adults in Clinical Practice. *The Journal of Nutrition*. 2021;151(12):3671–3677. doi: 10.1093/jn/nxab303

ОБ АВТОРАХ

* Рейнберг Мария Валентиновна;

адрес: Россия, Москва, 115478, ул. Дм. Ульянова, д.11;
ORCID: 0009-0002-1632-2197;
e-mail: mrezerford12@gmail.com

Слащук Константин Юрьевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-3220-2438;
eLibrary SPIN: 3079-8033;
e-mail: slashuk911@gmail.com

Трухин Алексей Андреевич, канд. техн. наук,

ORCID: 0000-0001-5592-4727;
eLibrary SPIN: 4398-9536;
e-mail: Alexey.trukhin12@gmail.com

Аврамова Карина Игоревна;

ORCID: 0009-0008-4970-8911;
eLibrary SPIN: 4330-0263;
e-mail: dravramovak@gmail.com

Шеремета Марина Сергеевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-3785-0335;
eLibrary SPIN: 7845-2194;
e-mail: marina888@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* Maria V. Reinberg, MD;

address: 11 Dm. Ulyanova street, 115478, Moscow, Russia;
ORCID: 0009-0002-1632-2197;
e-mail: mrezerford12@gmail.com

Konstantin Yu. Slashchuk, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-3220-2438;
eLibrary SPIN: 3079-8033;
e-mail: slashuk911@gmail.com

Alexey A. Trukhin, Cand. Sci. (Engin.);

ORCID: 0000-0001-5592-4727;
eLibrary SPIN: 4398-9536;
e-mail: Alexey.trukhin12@gmail.com

Karina I. Avramova, MD;

ORCID: 0009-0008-4970-8911;
eLibrary SPIN: 4330-0263;
e-mail: dravramovak@gmail.com

Marina S. Sheremeta, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-3785-0335;
eLibrary SPIN: 7845-2194;
e-mail: marina888@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author