

# Рак щитовидной железы во время беременности: необходимость многофакторного подхода

Расширенный реферат статьи Khaled H., Al Lahloubi N., Rashad N. A review on thyroid cancer during pregnancy: Multitasking is required // J Adv Res., 2016 Jul, Vol. 7 (4), 565–570.

Реферат подготовлен Т.Б. Моргуновой.

Рак щитовидной железы является второй по распространенности формой рака, диагностируемого во время беременности, после рака молочной железы. Целью лечения в такой ситуации служит контроль злокачественного процесса и предотвращение осложнений гипотиреоза у матери как для женщины, так и для плода. Ранее обсуждалась роль женских половых гормонов как этиологического фактора, однако четкой ассоциации выявлено не было. Наступление беременности может привести к росту ранее существовавшего узла щитовидной железы, что обусловлено структурным сходством между ТТГ и βХГЧ и наличием рецепторов эстрогенов на клетках щитовидной железы. Также изучалось влияние беременности на течение и прогноз при дифференцированных злокачественных опухолях щитовидной железы (папиллярной и фолликулярной). Прогноз при раке щитовидной железы не хуже у пациенток с раком, диагностированным во время беременности, и ранее радикально пролеченных по поводу дифференцированного рака. Прерывание беременности не рекомендуется, хирургическое вмешательство может быть отложено до послеродового периода, за исключением быстро растущих агрессивных опухолей. Аблативная терапия радиоактивным йодом абсолютно противопоказана при беременности, а новые методы системной терапии во время беременности недостаточно хорошо изучены. Тем не менее почти все эти препараты отнесены FDA к категории C или D, и их назначения лучше избегать. Влияние беременности на течение других типов рака щитовидной железы (медуллярного и анапластического) изучено недостаточно, что связано с их очень низкой встречаемостью при беременности. Ведение пациенток с раком щитовидной железы во время беременности имеет первостепенное значение и требует мультидисциплинарного подхода.

## Введение

Рак щитовидной железы является второй по распространенности формой рака, выявляемой во время беременности [1]. Лечение пациентки с раком щитовидной железы в такой ситуации направлено на контроль злокачественного процесса, коррекцию гипотиреоза после тиреоидэктомии и предотвращение негативного влияния гипотиреоза у матери на плод [2]. Тотальная или предельно-субтотальная тиреоидэктомия является стандартным подходом в лечении пациентов с раком щитовидной железы, с последующей терапией радиоактивным йодом в случае дифференцированного рака.

Беременность является абсолютным противопоказанием для терапии радиоактивным йодом. Важными аспектами ведения пациентки с раком щитовидной железы, связанным с беременностью, являются время оперативного лечения, влияние беременности на

прогноз при раке щитовидной железы и мониторинг пациентки во время беременности [3].

Целью данной публикации служит анализ медицинской литературы и поиск ответов на вопросы, касающиеся ведения таких пациенток.

## Эпидемиология и факторы риска

Во всем мире заболеваемость раком щитовидной железы растет [4]. Рост заболеваемости отмечен во всех этнических и возрастных группах, но наиболее выражен у женщин в возрасте до 45 лет [5]. Отмечаются определенные географические особенности роста рака щитовидной железы преимущественно в Восточной Европе, что связано с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС и выпадением в отдельных регионах, в частности на территории Белоруссии и Украины, радиоактивных осадков [6]. Рост заболеваемости не сопровождается

увеличением смертности, поскольку, учитывая медленное прогрессирование заболевания, увеличение смертности по этой причине можно ожидать спустя многие годы [4].

Остается спорным вопрос, является ли рост заболеваемости истинным или он обусловлен улучшением диагностики. По мнению некоторых авторов, увеличение частоты обусловлено более широким использованием в рутинной практике дополнительных методов, в частности ультразвукового, что позволяет выявить узловые образования, которые остались бы незамеченными при стандартном обследовании. Собственно, это объясняет более частое выявление опухолей небольших размеров. Однако увеличение числа опухолей крупных размеров и абсолютный прирост числа случаев папиллярного рака противоречит данной концепции ложного увеличения заболеваемости за счет

ранней диагностики и свидетельствует об истинном росте заболеваемости во всем мире [7].

У женщин заболеваемость раком щитовидной железы выше, чем у мужчин; соотношение женщин и мужчин может достигать до 3:1. Рак щитовидной железы является вторым по распространенности злокачественным новообразованием во время беременности, выше распространенность только рака молочной железы, частота которого составляет 14 на 100 тыс. новорожденных [1]. Хорошо известными факторами риска развития рака щитовидной железы являются воздействие ионизирующего излучения и дефицит йода. В 1–2 % всех случаев рака щитовидной железы опухоль развивается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 2 типа [4]. Рост заболеваемости раком щитовидной железы у женщин преимущественно репродуктивного возраста позволяет предположить определенное влияние половых гормонов в развитии рака щитовидной железы, особенно высококодифференцированного (папиллярного и фолликулярного) рака.

Объединенный анализ 14 исследований случай-контроль с включением в общей сложности 2247 женщин выявил слабую связь между репродуктивной и менструальной функцией, в частности возрастом менархе, возрастом первой беременности и менопаузы и риском развития рака щитовидной железы [8]. Вместе с тем гипотеза об этой ассоциации изучалась в крупных проспективных исследованиях с противоположными результатами. В когортном исследовании учителей в Калифорнии изучали влияние менструального цикла, репродуктивной функции и ряда других гормональных факторов, в том числе приема гормональных препаратов, на риск развития папиллярного рака щитовидной железы. По данным этого проспективного исследования с участием 117 646 женщин была выявлена слабая корреляционная связь между поздним возрастом менархе, длительным

менструальным циклом (более 30 дней) и повышенным риском развития папиллярного рака щитовидной железы [9]. С другой стороны, по данным еще одного крупного проспективного когортного исследования EPIC с размером выборки 345 157 женщин, наблюдавшихся в среднем на протяжении 11 лет, не было выявлено связи между факторами, связанными с репродуктивной функцией, и риском развития рака щитовидной железы [8]. Вместе с тем в обоих исследованиях была отмечена положительная корреляционная связь между недавней беременностью (в течение 5 лет с момента включения в исследование) и риском развития рака щитовидной железы [9, 10].

Для решения данного вопроса был проведен метаанализ с включением 21 исследования и 406 329 пациентов. По результатам проведенного метаанализа была выявлена зависимость между количеством родов в анамнезе (3 и более) и риском развития рака щитовидной железы. Полученные данные подтвердили описанное ранее транзитное повышение риска развития рака щитовидной железы после недавней беременности (5 и менее лет с момента последней беременности) [11].

### **Беременность и щитовидная железа**

Объем щитовидной железы обычно увеличивается на 30 % в течение первого и третьего триместров беременности. Уровень ТТГ во время беременности меняется, снижаясь в первом триместре и затем возвращаясь к нормальным значениям. Поскольку щитовидная железа плода до 12-й недели беременности не может накапливать йод, то Т4 матери является единственным источником гормонов щитовидной железы для плода [12]. Для оценки функции щитовидной железы во время беременности применяются специальные референсные диапазоны для разных периодов гестации, что позволяет избежать неправиль-

ной интерпретации результатов оценки функции щитовидной железы. Это особенно важно при наблюдении пациенток с раком щитовидной железы при проведении им супрессивной терапии левотироксином [2, 3, 12].

Влияние беременности на щитовидную железу обусловлено двумя основными механизмами: повышением уровня ХГЧ и увеличением циркулирующих эстрогенов. Поскольку оба гормона ТТГ и ХГЧ характеризуются сходной структурой и кодируются одним и тем же геном [13], ХГЧ стимулирует рецепторы ТТГ и оказывает стимулирующее влияние на щитовидную железу. Уровень ТТГ существенно снижается в течение первых 12 недель беременности, а затем возвращается к нормальным значениям [3, 12, 14]. В ряде случаев очень высокий уровень ХГЧ, например при гестационной трофобластической болезни, оказывает выраженное стимулирующее влияние на щитовидную железу [15], и менее чем у 10 % этих пациенток развивается манифестный тиреотоксикоз [16].

Механизм влияния эстрогенов более сложный. Эстрогены оказывают воздействие опосредованно за счет увеличения в сыворотке крови тироксинсвязывающего глобулина. Прямое действие осуществляется через рецепторы эстрогенов на тироцитах [17]. РЭα и β являются внутриклеточными ядерными рецепторами, представленными как в здоровых, так и в опухолевых клетках щитовидной железы. Связывание эстрадиола с РЭα приводит к усилению клеточной пролиферации, в то время как связывание с РЭβ подавляет эти эффекты и индуцирует апоптоз [18, 19]. Согласно результатам недавно проведенных исследований, для клеток злокачественных опухолей щитовидной железы по сравнению с нормальными клетками характерны различные уровни экспрессии РЭα и уменьшение экспрессии РЭβ [20]. Также была отмечена связь между ДНК и нарушением метаболизма эстрогенов у пациенток с раком

щитовидной железы [21]. Еще в одном исследовании была выявлена связь между экспрессией РЭ, агрессивностью заболевания исходно и риском рецидива [22].

### Влияние беременности на прогноз рака щитовидной железы

Узловые заболевания щитовидной железы часто выявляются во время беременности, нередко отмечается появление новых узлов и рост уже существующих [23]. Рак щитовидной железы, связанный с беременностью, определяется как дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ), диагностированный во время беременности или в течение 12 месяцев после родов [24].

Изучение влияния беременности на прогноз при ДРЩЖ подразумевало ответ на главный вопрос: может ли наступление беременности ухудшить прогноз при ДРЩЖ или привести к рецидиву у пациенток, ранее пролеченных по поводу ДРЩЖ. Достаточно большое количество работ посвящено обсуждению вопроса о влиянии беременности на рак щитовидной железы. В 2011 г. был опубликован систематический обзор, в котором проанализированы результаты 4 основных исследований по оценке влияния беременности на риск рецидива/персистенции заболевания, а также общей выживаемости [24].

Первичная конечная точка в исследованиях была разной; в двух работах оценивали общую выживаемость, еще в одном исследовании — частоту рецидивов и смерти, связанной с раком щитовидной железы, в четвертом — рецидив или персистенцию заболевания. По результатам 2 из 4 работ не было отмечено отрицательного влияния беременности на общую выживаемость [25, 26]. В третьем исследовании [27] также не было отмечено увеличения частоты рецидивов заболевания или смертности, связанной с заболеванием, в то время как в четвертом исследовании была выявлена связь между беременностью и персистенцией или рецидивом заболевания [22].

Поскольку включенные в обзор исследования были неоднородными по методологии и отличались по первичной конечной точке, то провести метаанализ нельзя и, по мнению авторов, полученные отличия обусловлены разницей в методах исследования, так как в последней работе, в отличие от других работ, использовали метод определения ТГ с большей чувствительностью. В небольшом ретроспективном исследовании оценивали влияние беременности на папиллярные микрокарциномы ( $\leq 10$  мм максимальный размер). По результатам работы было показано, что во время беременности размеры опухоли могут увеличиться [28].

### Беременность после лечения ДРЩЖ

Еще один вопрос, влияет ли беременность на прогноз у пациенток, ранее пролеченных по поводу ДРЩЖ. Было проведено ретроспективное исследование с участием 72 пациенток, которым ранее была выполнена тиреоидэктомия и проведена аблативная терапия радиоактивным йодом: у 36 пациенток из данной когорты после терапии наступила беременность, 36 женщин не были беременны. По данным исследования, результаты лечения и прогноз (на основании данных за рецидив или метастазирование по скинтиграфии, признаков рецидива по данным ультразвукового исследования и изменения стадии заболевания в начале лечения и по окончании наблюдения) не изменились в связи с наступлением беременности [29]. Полученные результаты отчасти совпадают с данными Hirsch и соавт. [30]. По результатам Hirsch и соавт. пришли к выводу, что беременность не приводит к рецидиву заболевания у пациенток, леченных по поводу папиллярного рака щитовидной железы без признаков персистенции заболевания на момент наступления беременности, в то время как при наличии признаков персистенции заболевания может быть прогрессирование во время беременности. Несмотря на то что беременность не влияет на результаты лечения, тем не ме-

нее не рекомендуется планирование беременности в течение 12 месяцев после терапии радиоактивным йодом для обеспечения ремиссии [31].

### Диагностический подход и оценка риска узлов щитовидной железы во время беременности

До сих пор нет единого мнения в отношении целесообразности скрининга во время беременности как нарушения функции, так и узлов щитовидной железы [12, 32]. При обнаружении узла щитовидной железы по данным физикального обследования или случайно во время ультразвукового обследования необходимо оценить признаки, подозрительные в отношении злокачественности узла. Следующие признаки указывают на необходимость проведения тонкоигольной аспирационной биопсии узлового образования: гипоехогенный неровный контур узла, отсутствие периферического halo, повышенный внутриузловой кровоток, наличие шейной лимфоаденопатии, микрокальцинаты, преобладание высоты над шириной [3, 32].

Тонкоигольная аспирационная биопсия является безопасным и удобным методом исследования узлов щитовидной железы; в данной ситуации и Американская тиреоидная ассоциация, и Эндокринологическое общество рекомендуют проведение биопсии. Интерпретация ее результатов должна проводиться с использованием классификации Bethesda [3]. Как упоминалось ранее, проведение скинтиграфии щитовидной железы противопоказано.

### Сроки оперативного вмешательства

Стандартным методом терапии пациентов с раком щитовидной железы является тотальная или предельно-субтотальная тиреоидэктомия. При принятии решения об оперативном лечении беременной женщины необходимо учитывать не только материнские, но и фетальные аспекты терапии. Как обсуждалось ранее, нет доказательств, сви-

детельствующих о необходимости прерывания беременности при диагностике дифференцированного рака щитовидной железы. Согласно рекомендациям Эндокринологического общества, пациенткам с высокодифференцированным раком щитовидной железы, связанным с беременностью, без признаков быстрого прогрессирования и не осложненного заболевания рекомендовано проведение тиреоидэктомии после родов. В остальных случаях целесообразно проведение тиреоидэктомии во втором триместре беременности. Терапия радиоактивным йодом должна проводиться только после родов и окончания грудного вскармливания [22]. Таким образом, поскольку не отмечено негативного влияния беременности на прогноз при дифференцированном раке щитовидной железы, то перенесение сроков операции оправданно и позволяет избежать послеоперационных осложнений. Тем не менее у некоторых пациенток опухоли, диагностированные в первом триместре беременности, отличаются агрессивным течением (с метастатическим поражением шейных лимфатических узлов, признаками компрессии и значительным ростом узла — на 50 % и более по объему или на 20 % и более в двух измерениях). В таких ситуациях операция должна быть выполнена во втором триместре беременности, не откладывая до послеродового периода [3, 33]. Оперативное лечение во втором триместре беременности считается безопасным, без риска серьезных осложнений для матери или плода. Вместе с тем, по данным Куо с соавт. [34], частота послеоперационных осложнений при проведении тиреоидэктомии во время беременности выше по сравнению с небеременными женщинами как с точки зрения безопасности для плода и матери, так и риска хирургических осложнений. Это было подтверждено показателями госпитальной смертности, средней продолжительности пребывания в стационаре и госпитальными затратами.

Если опухоль диагностирована в третьем триместре, то операция может быть безопасно отложена до периода после родов, вместе с

тем это позволит избежать осложнений хирургического вмешательства на поздних сроках беременности, преждевременных родов, гипотонии во время операции, вызванной давлением матки на крупные сосуды [3, 33, 35].

### Терапия радиоактивным йодом (РЙТ)

Для достижения оптимальных отдаленных результатов лечения большинству пациентов с раком щитовидной железы целесообразно проведение терапии радиоактивным йодом. Перед проведением РЙТ пациенткам выполняют тест на беременность [36]. Проведение РЙТ во время беременности противопоказано, так как может привести к развитию гипотиреоза у плода, формированию когнитивных расстройств и умственной отсталости ребенка [35]. Если планируется проведение РЙТ после родов, то кормление грудью должно быть прекращено не менее чем за 6 недель до лечения [2]. Не получено доказательств того, что терапия радиоактивным йодом может повлиять на фертильность или последующие беременности [3], и общепринятым подходом служит предохранение от беременности в течение 12 месяцев после РЙТ, что не только способствует достижению ремиссии заболевания, но также позволяет достичь оптимальной компенсации гипотиреоза на терапии препаратами тиреоидных гормонов [31].

### Терапия левотироксином (L-T4)

Пациенткам с раком щитовидной железы, связанным с беременностью, препарат L-T4 может быть назначен по разным показаниям: для супрессивной терапии в ситуации, когда решено оперативное лечение отложить до второго триместра беременности или послеродового периода, в качестве заместительной или супрессивной терапии после тиреоидэктомии.

При цитологически верифицированном ДРЩЖ и принятии решения об оперативном лечении после родов рекомендуется начать терапию L-T4. Целью супрессивной те-

рапии является поддержание уровня ТТГ ниже 0,1–1 мМЕ/л с ежемесячным контролем уровней ТТГ и Т4 [3, 37].

Поскольку гипотиреоз у матери сопряжен с серьезными рисками для плода, то пациентке с тиреоидэктомией в анамнезе необходимо назначение адекватной терапии L-T4. Потребность в тироксине возрастает во время беременности на 20–30 %, и дозу L-T4 необходимо корректировать в соответствии с референсными диапазонами, специфичными для беременности. Если пациентке назначен прием препаратов кальция и железа, то ей необходим дополнительный контроль уровня ТТГ [3, 37]. Если операция выполнена во время беременности, то терапия L-T4 должна быть назначена сразу после операции [3]. У пациентки, получающей супрессивную терапию, целевой уровень ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л [33].

### Системная терапия рака щитовидной железы во время беременности

В ситуации ДРЩЖ, резистентного к РЙТ, могут быть назначены ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ): мотезаниба дифосфат, акситиниб, сорафениб, сунитиниб или пазопаниб. В случае медулярного рака щитовидной железы возможно также назначение препаратов вандетаниба, кабозантиниба или ленванитиба [38].

Безопасность этих препаратов у человека во время беременности и в период лактации не изучалась, есть исследования на животных. По определению FDA, препараты сорафениб [39], сунитиниб [40], акситиниб [41] и пазопаниб [42] относятся к категории D. Безопасность также подразумевает токсичность этих препаратов, и вандетаниб [43], ленванитиниб [44] и кабозантиниб [45] также относятся к категории D, а препарат вандетаниб, как известно, обладает кардиотоксичностью, иногда необратимой. И наконец, химиотерапия одним препаратом или полихимиотерапия не рекомендуется, поскольку были получены неудовлетворительные результаты лечения [37].

## Заключение

Лечение рака щитовидной железы во время беременности является сложной клинической проблемой и должно проводиться в соответствии с рекомендациями Американской тиреоидной ассоциации (АТА) и Эндокринологического общества (Endocrine Society). Поскольку терапия радиоактивным йодом противопоказана при беременности, рекомендуется проведение УЗИ щитовидной железы с ТАБ узлов, подозрительных в отношении злокачественности. Прерывание беременности не рекомендуется, и оперативное лечение может быть отложено до послеродового периода. Вместе с тем терапия ТКИ в этой группе пациентов изучена недостаточно.

## Литература

- Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry // *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (4): 1128–35.
- Mazzaferri EL. Approach to the pregnant patient with thyroid cancer // *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (2): 265–72.
- Galofre JC, Riesco-Eizaguirre G, Alvarez-Escola C. Clinical guidelines for management of thyroid nodule and cancer during pregnancy // *Endocrinol Nutr (English ed)* 2014; 61 (3): 130–8.
- Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors // *J Cancer Epidemiol* 2013; 2013. Article ID 965212. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/965212>.
- Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992–2006 // *Thyroid* 2011; 21 (2): 125–34.
- Xhaard C, Rubino C, Clero E, Maillard S, Ren Y, Borson-Chazot F, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in young women in France: a population-based case-control study // *Am J Epidemiol* 2014; 180 (10): 1007–17.
- Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005 // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18 (3): 784–91.
- Negri E, Dal Maso L, Ron E, La Vecchia C, Mark SD, Preston-Martin S, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors // *Cancer Causes Control* 1999; 10 (2): 143–55.
- Horn-Ross PL, Canchola aJ, Ma H, Reynolds P, Bernstein L. Hormonal factors and the risk of papillary thyroid cancer in the California teachers study cohort // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20 (8): 1751–9.
- Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C, Tjonneland A, Halkjaer J, Fournier A, et al. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study // *Int J Cancer* 2015; 136 (5): 1218–27.
- Zhou Y, Zhou Z, Qian M, Gong T, Wang J. Association of thyroid carcinoma with pregnancy: a meta-analysis // *Mol Clin Oncol* 2014; 341–6.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG practice bulletin no. 144: multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies // *Obstet Gynecol* 2014; 123 (5): 1118–32.
- Fiddes JC, Goodman HM. The gene encoding the common alpha subunit of the four human glycoprotein hormones // *J Mol Appl Genet* 1981; 1 (1): 3–18.
- Lansdowna, Rees Da. Endocrine oncology in pregnancy // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25 (6): 911–26.
- Walkington L, Webster J, Hancock BW, Everard J, Coleman RE. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease // *Br J Cancer* 2011; 104 (11): 1665–9.
- de Almeida CED, Curi EF, de Almeida CRD, Vieira DF. Thyrototoxic crisis associated with gestational trophoblastic disease // *Rev Bras Anestesiol* 2011; 61 (5): 604–9, 331–3 [article in English, Portuguese, Spanish].
- Santin AP, Furlanetto TW. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation // *J Thyroid Res* 2011; 2011. Article ID 875125. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/875125>.
- Gabriela V, Arciuch A, Di Cristofano A. Estrogen signaling and thyrocyte proliferation. In: Ward L, editor. *Thyroid parathyroid – new insights into some old some new issues*. InTech; 2012. Available from: <http://www.intechopen.com/books/thyroid-and-parathyroid-diseases-new-insights-into-some-old-and-somenewissues/estrogen-signaling-and-thyrocyte-proliferation>.
- Huang Y, Dong W, Li J, Zhang H, Shan Z, Teng W. Differential expression patterns and clinical significance of estrogen receptor- $\alpha$  and  $\beta$  in papillary thyroid carcinoma // *BMC Cancer* 2014; 14 (1): 383.
- Tafari M, De Santis E, Coppola L, Perrone GA, Carnevale I, Russo A, et al. Bridging hypoxia, inflammation and estrogen receptors in thyroid cancer progression // *Biomed Pharmacother* 2014; 68 (1): 1–5.
- Zahid M, Goldner W, Beseler CL, Rogan EG, Cavaliere EL. Unbalanced estrogen metabolism in thyroid cancer // *Int J Cancer* 2013; 133 (11): 2642–9.
- Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D, et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy // *Eur J Endocrinol* 2010; 162 (1): 145–51.
- Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation // *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (3): 1010–4.
- Alves GV, Santin AP, Furlanetto TW. Prognosis of thyroid cancer related to pregnancy: a systematic review // *J Thyroid Res* 2011; 2011. Article ID 691719. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/691719>.
- Yasmeen S, Cress R, Romano PS, Xing G, Berger-Chen S, Danielsen B, et al. Thyroid cancer in pregnancy // *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91 (1): 15–20.
- Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T. Coexistent thyroid cancer and pregnancy // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120 (11): 1191–3.
- Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women // *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (9): 2862–6.
- Shindo H, Amino N, Ito Y, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy // *Thyroid* 2014; 24 (5): 840–4.
- Budak A, Gulhan I, Aldemir OS, Ileri A, Ozeren M. Lack of influence of pregnancy on the prognosis of survivors of thyroid cancer // *Asian Pacific J Cancer Prevent APJCP* 2013; 14 6941–3.
- Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, Weinstein R, Lifshitz A, Singer J, et al. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer // *Thyroid* 2010; 20 (10): 1179–85.
- Pomorski L, Bartos M, Narebski J. Pregnancy following operative and complementary treatment of thyroid cancer // *Zentralbl Gynakol* 2000; 122 (7): 383–6.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (8): 2543–65.
- Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, Rapa I, Giorcelli J, Pelletto R, et al. Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features // *Eur J Endocrinol* 2014; 170 (5): 659–66.
- Practice C. E C I S I T. *Thyroid* 2010; 579–586.
- Imran SA, Rajaraman M. Management of differentiated thyroid cancer in pregnancy // *J Thyroid Res* 2011; 2011. Article ID 549609. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/549609>.
- Uruno T, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K. Optimal timing of surgery for differentiated thyroid cancer in pregnant women // *World J Surg* 2013; 704–8.
- Papini E, Negro R, Pinchera A, Guglielmi R, Baroli A, Beck-Peccoz P. Thyroid nodule and differentiated thyroid cancer management in pregnancy. An Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Thyroid Association (AIT) joint statement for clinical practice // *J Endocrinol Invest* 2010; 33 (8): 579–86.
- Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis GE. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7), viii110–viii119. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds230>.
- Sorafenib (Nexavar) Use During Pregnancy. <<http://www.drugs.com/pregnancy/sorafenib.html>> [accessed August 23, 2015].
- Sunitinib (Sutent) Use During Pregnancy. <<http://www.drugs.com/pregnancy/sunitinib.html>> [accessed August 23, 2015].
- Axitinib (Inlyta) Use During Pregnancy. <<http://www.drugs.com/pregnancy/axitinib.html>> [accessed August 23, 2015].
- Pazopanib (Votrient) Use During Pregnancy. <<http://www.drugs.com/pregnancy/pazopanib.html>> [accessed August 23, 2015].
- Vandetanib (Caprelsa) Use During Pregnancy. <<http://www.drugs.com/pregnancy/vandetanib.html>> [accessed August 21, 2015].
- Lenvatinib (Lenvima) Use During Pregnancy. <<http://www.drugs.com/pregnancy/lenvatinib.html>> [accessed August 21, 2015].
- Cabozantinib (Cometriq) Use During Pregnancy. <<http://www.drugs.com/pregnancy/cabozantinib.html>> [accessed August 21, 2015].