

**Ключові слова:** диференційована карцинома щитоподібної залози, вузли щитоподібної залози, діагностика, стадіювання, хірургічне лікування, радіоабляція.

## ЄВРОПЕЙСЬКИЙ КОНСЕНСУС ЩОДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ КАРЦИНОМОЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (ЧАСТИНА I)

**Резюме.** Європейська Асоціація з Вивчення Щитоподібної Залози, враховуючи, що в багатьох країнах Європи існують внутрішні протоколи чи стандарти, які відрізняються деякими важливими аспектами, започаткувала широкомасштабне впровадження Консенсусу ведення пацієнтів із диференційованою карциномою та вузловими захворюваннями щитоподібної залози. З метою ознайомлення українських лікарів, які займаються лікуванням та моніторингом хворих з вищезазначеною патологією, за поданням Українського товариства фахівців з ядерної медицини наведено виклад матеріалів Європейського Консенсусу, що підготовлений колективом відділення ядерної медицини (керівник д.м.н. О.І. Солодьянникова) Національного інституту раку на основі публікації *European Thyroid Cancer Taskforce*. «European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium» / F Pacini, M Schlumberger, H Dralle, R Elisei, JWA Smit, W Wiersinga / *Eur J Endocrinology* 2006; **154**: 787–803.

### ВСТУП

Карцинома щитоподібної залози (ЩЗ) є доволі рідкісним злоякісним захворюванням у людей (< 1%), проте це найбільш поширене злоякісне новоутворення ендокринних органів і становить майже 5% усієї вузлової патології ЩЗ [1]. Останню виявляють у загальній популяції дуже часто залежно від методу виявлення та віку хворих — у 20–50%. Крім того, рак ЩЗ, головним чином диференційований, є одним із найбільш швидко зростаючих за своєю поширеністю [2], найчастіше відзначають папілярний гістотип (майже 80%). У зв'язку з цим існує нагальна потреба в уніфікації стратегій діагностики й лікування вузлових захворювань ЩЗ та диференційованого раку ЩЗ (ДРЩЗ), оскільки ці патології потребують багатодисциплінарного підходу, включаючи участь ендокринологів, інтерністів, фахівців з ядерної медицини, онкологів, хірургів і навіть лікарів загальної практики. Зазвичай ці спеціалісти працюють у різних медичних закладах, які не завжди мають відповідні служби.

Серед країн Європи епідеміологічна ситуація щодо ДРЩЗ кардинально відрізняється не лише за рахунок патогенетичних факторів, але й особливостей клінічної практики, які можуть впливати на стратегію ведення таких хворих. Крім того, за останні десятиріччя клінічні прояви ДРЩЗ змінилися в напрямку від занедбаних випадків до злоякісних новоутворень більш ранніх стадій, які діагностують при нецільовому ультразвуковому дослідженні (УЗД) шийного відділу та піддають менш агресивному лікуванню з подальшим моніторингом. За останні роки також суттєво вдосконалені діагностичні та лікувальні методи (набори для визначення рівня тиреоглобу-

ліну (Tg) в сироватці крові, УЗД шийного відділу, рекомбінантний людський тиреотропін (rhTSH), що дозволяє проводити менш інвазивні та більш комфортні лікувально-діагностичні процедури, оскільки незважаючи на властиву цьому захворюванню досить низьку смертність, пацієнти потребують життєвого нагляду. У деяких країнах Європи розроблені свої внутрішні протоколи чи стандарти [3–6], які ґрунтуються на поєднанні досвіду лікарів та традицій країни. Проте вони відрізняються за кількома, найчастіше дуже важливими аспектами. Тому, дотримуючись духу інтеграції в сфері культури і науки країн розширеного Європейського Союзу, Європейська Асоціація з вивчення щитоподібної залози (ETA) започаткувала широкомасштабне запровадження консенсусу ведення пацієнтів із вузловими хворобами ЩЗ та ДРЩЗ.

Задля впровадження консенсусу ETA і ETA-CRN (ETA-cancer research network — CRN) звернулися до національних товариств ендокринологів та ядерних медиків з пропозицією надати з кожної країни по два експерти з проблеми РЩЗ. 25 країн зголосилися взяти участь в розробці положень консенсусу та визначили 50 експертів і 2 координаторів, які запропонували спеціальні задачі.

Найбільш релевантними діагностичними і лікувальними завданнями були визначені наступні: передхірургічна оцінка вузлів ЩЗ; хірургічне лікування; стадіювання за TNM та інші прогностичні системи; післяхірургічне введення радіоїоду; моніторинг: встановлення значущості діагностичного сканування всього тіла (СВТ), визначення рівнів Tg та анти-Tg, УЗД шийного відділу; протоколи для найближчого та віддаленого періодів спостереження за станом хворо-

го; лікування місцевих і регіонарних рецидивів та віддалених метастазів. Ці завдання пройшли обговорення під час засідання групи експертів (24.05.2005 р. Афіни, Греція). Експертам запропонували при розробці положень базуватися на клінічних та експериментальних даних, що наведені в науковій літературі. Перша частина засідання була присвячена аналізу сучасного стану кожного з визначених завдань та їх обговоренню; після того були сформовані 4 робочі групи для відпрацювання та узгодження окремих завдань з наступним їх винесенням на розгляд усіх учасників. Протягом наступних кількох місяців координатори підготували проект тексту, який розіслали всім експертам. Обговорення проекту відбувалося за допомогою електронних систем спілкування для відпрацювання остаточного його тексту. Не дивлячись на те що початковою метою було формулювання положень консенсусу щодо ДРЩЗ, стало зрозуміло, що необхідно визначитись і щодо ведення хворих, які мають вузли у ЩЗ.

### ВУЗЛИ ЩЗ (ВЩЗ)

*Оцінка ВЩЗ*, які є клінічним проявом широкого спектру різних захворювань ЩЗ [7]. При нормальній ЩЗ чи при дифузному зобі ВЩЗ можуть бути одиночними або множинними [8]. При багатовузлових зобах один з вузлів за показниками росту, розміру і функціональної активності може стати клінічно домінуючим. Ризик розвитку злоякісного процесу одинаковий як при гіпофункціонуючих одиночних вузлах, так і при багатовузловому зобі. Вузли непухлиної природи відзначають у хворих з гіперплазією ЩЗ, а також при запальних чи аутоімунних захворюваннях ЩЗ. *Основною метою діагностичного підходу до ВЩЗ є диференціальна діагностика між доброякісними та злоякісними вузлами, а у випадку злоякісності — вибір оптимального хірургічного методу лікування.*

Перший крок після виявлення ВЩЗ полягає у проведенні ретельного збору анамнезу та огляду ЩЗ і шиї пацієнта. Підозра на злоякісність виникає при наявності родинного анамнезу раку ЩЗ, даних щодо впливу радіаційного опромінення у дитячому віці, швидкого росту вузла, а також при наявності хрипоти, щільної і негомогенної консистенції, іпсилатеральної лімфаденопатії шиї і, нарешті, фіксації вузла до екстратиреоїдальних тканин.

*УЗД шийного відділу та сцинтиграфія ЩЗ* вважається найбільш точним візуалізаційним методом для виявлення ВЩЗ. Це обмеження є обов'язковим у разі, якщо вузол виявляється при пальпації [9]. За допомогою УЗД можна точно ідентифікувати характеристики і розмір домінантного вузла та додаткових вузлів, що не пальпуються, особливо при багатовузловому зобі. УЗД також використовується для проведення тонкоголкової аспіраційної цитології (ТГАЦ) [9, 10]. Крім того, при УЗД шийного відділу можна виявити підозрілі шийні лімфатичні вузли (ЛВ) розміром в кілька міліметрів у діаметрі. До УЗД-ознак, які вказують на злоякісність ВЩЗ, належать: гіпоехогенність, мікрокальцифікації, відсутність периферичного ореолу, нечіткі межі, внутрішньовузло-

ва гіперваскуляризація, регіонарна лімфаденопатія. Комбінація цих ознак характеризується високим прогностичним значенням щодо наявності злоякісного процесу [11].

Хоча поява і широке застосування УЗД ЩЗ обмежує використання її сканування, цей тест залишається доцільним для визначення функціонального стану вузла у тих випадках, коли рівень тиреотропіну (TSH) у сироватці крові дуже низький чи взагалі поза межею визначення, а також у хворих з багатовузловим зобом, оскільки часто дозволяє виявити наявність автономно функціонуючих вузлів [7].

*ТГАЦ* є необхідним дослідженням для будь-якого одиночного ВЩЗ (> 1 см), якщо визначенням рівня сироваткового TSH не доведено, що вузол є гіпофункціонуючим. Мікровузли (< 1 см) мають низький рівень ризику, тому ТГАЦ проводиться лише у тих випадках, коли при УЗД виявлені підозрілі ознаки (виразна гіпоехогенність у поєднанні з мікрокальцифікацією) або при специфічних даних анамнезу. При багатовузловому зобі ТГАЦ проводять для домінантних вузлів на підставі результатів УЗД та сканування ЩЗ. *ТГАЦ є золотим стандартом для диференціальної діагностики, хоча й має обмеження: неадекватність проби та фолікулярна неоплазія* [9, 10, 12]. В усіх випадках чутливість методу залежить головним чином від досвіду цитолога та методології забору матеріалу й забарвлення. У разі неадекватних проб необхідно повторити дослідження [13].

У випадку фолікулярної неоплазії, після виключення гіпофункціональної природи вузла (за допомогою визначення TSH) та проведення підтверджуючого сканування ЩЗ (гарячий вузол), жоден інший тест не здатен розрізнити доброякісну чи злоякісну природу вузла. Імуногістохімічне визначення маркерів злоякісності є недостатньо чутливим та специфічним, тому його рутинне використання не є доцільним. Правильний діагноз може бути отриманий лише за допомогою гістологічного дослідження [14, 15]. Хірургічне втручання при фолікулярній неоплазії при одиночному вузлі полягає у лобектомії, а при багатовузловому зобі — у субтотальній тиреоектомії (ТЕК). Можна проводити дослідження замороженого зразка, проте багато клініцистів відмовляються від цієї процедури на підставі великої кількості псевдонегативних результатів [14]. Ці автори пропонують проведення субтотальної ТЕК у випадку фолікулярної неоплазії за умови клінічної підозри на злоякісність або у разі згоди пацієнта на радикальне хірургічне втручання, а не двоетапну операцію, якщо при післяопераційному гістологічному дослідженні буде виявлена злоякісна природа вузла [16].

Якщо результати цитологічного дослідження однозначно позитивні або вказують на підозру папілярної карциноми ЩЗ, рекомендується проведення тотальної або субтотальної ТЕК. У деяких клініках у випадку підозри на папілярну карциному ЩЗ проводять лобектомію з дослідженням замороженого матеріалу. Проте у зв'язку з тим, що частота псевдопозитивних

результатів цитологічного дослідження при підозрі на папілярний рак ЩЗ є дуже низькою (близько 2%), а частота псевдонегативних, навпаки, високою (майже 40%), у більшості клінічних центрів вважають за доцільне проводити тотальну (або субтотальну) ТЕК незалежно від розміру пухлини [17].

**Лабораторні дослідження:** визначення сироваткового TSH (краще одночасно із вільним тироксином (FT4) й вільним трийодтироніном (FT3)) показано вже при першому зверненні пацієнта і проводиться з метою виключення наявності функціональної патології ЩЗ (гіпо- та гіпертиреозиту); визначення тиреоаутоантитіл, особливо антитіл проти тиреопероксидази (АбТРО), є доречним з точки зору виявлення аутоімунного тиреоїдиту, однак їх роль у диференціальній діагностиці ВЩЗ не є суттєвою; визначення сироваткового Tg не має ніякого діагностичного значення щодо ВЩЗ, оскільки його концентрація корелює з розміром, а не з природою вузла чи патологією ЩЗ [18].

**Визначення вмісту кальцитоніну (Ст) в сироватці крові хворих з ВЩЗ:** різко підвищені рівні Ст у сироватці крові вважаються майже «синонімом» медулярного раку ЩЗ; помірно підвищені рівні відзначають при таких патологіях, як ниркова недостатність, рідкісна ектопічна секреція Ст нейроендокринними пухлинами нетиреоїдної природи, гіпергастринемія, хвороба Хашімото (ці дані суперечливі), а також як наслідок впливу гетерофільних антитіл. У ряді Європейських проспективних досліджень нерозрізнених ВЩЗ показано, що рутинне вимірювання Ст у сироватці крові дозволяє виявити медулярний РЩЗ (без наявності попередніх клінічних підозр) з частотою 1 на 200–300 випадків ВЩЗ, що перевищує чутливість ТГАЦ. Крім того, рутинний скринінг Ст суттєво покращує результати лікування. Отже, визначення Ст у сироватці крові рекомендовано на етапі первинної діагностики ВЩЗ [19–22].

### ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩЗ

**Передопераційне стадіювання:** ДРЩЗ (папілярну карциному) з метастазами (Мт) в шийних ЛВ виявляють майже у 50% хворих, при цьому їх частота зростає зі збільшенням розміру та екстратиреоїдальним поширенням первинної пухлини. У зв'язку з цим, хірургічному втручанню повинна передувати ультрасонографічна оцінка ланцюгів ЛВ. Мт природу новоутворення можна підтвердити за допомогою ТГАЦ у поєднанні з визначенням вмісту Tg у змиві з голки, яка була використана для аспірації [23]. Інші візуалізаційні методи, такі як комп'ютерна томографія, магнітний резонанс і позитронна емісійна томографія, в якості рутинних методів обстеження не показані, але можуть бути призначені окремим хворим з клінічними ознаками місцевого розповсюдження або віддалених Мт. Ларинготрахеоскопія та езофагеальна ендоскопія показані при наявності місцево-агресивних ракових пухлин з ознаками чи симптомами екстратиреоїдальної інвазії. Якщо радіологічну візуалізацію застосовували з використанням контра-

сту, що містить йод, тоді наступну радіойодсцинтиграфію або йодотерапію можна розпочинати не раніше ніж через 2–3 міс.

**Хірургічне лікування** повинні проводити виключно досвідчені хірурги, які працюють у спеціалізованих групах, пройшли фахове навчання і щорічно проводять достатню кількість операцій у хворих на рак ЩЗ, як при первинних, так і при повторних пухлинах. Хворим, яким показане хірургічне лікування з приводу ВЩЗ, обов'язково проводять ТГАЦ з метою доопераційного підтвердження карциноми ЩЗ. Інтраопераційне заморожування проводять з тією ж метою, однак його значення у виявленні мінімально інвазивного фолікулярного раку або фолікулярного варіанту папілярного РЩЗ дуже обмежене.

Високодиференційований РЩЗ з діаметром пухлини < 1 см і без ознак вузлових або віддалених Мт, а також без даних щодо раніше отриманого радіоактивного опромінення може бути прооперований за технікою нетотальної ТЕК. Стандартне хірургічне лікування — це тотальна (або майже тотальна) ТЕК. Такий підхід зменшує ризик розвитку локального рецидиву і при операції, виконаній професіоналами, майже не дає ускладнень. Крім того, він значно спрощує післяхірургічну абляцію радіоїодом (АРЙ) та адекватне подальше ведення хворого [16, 24–28]. Повну ТЕК пропонують за умов наявності пухлини великого розміру, множинних вузлів, екстратиреоїдального розповсюдження процесу і/або судинної інвазії, регіонарних чи віддалених Мт, свідчень в анамнезі щодо раніше отриманого радіоактивного опромінення, при несприятливому результаті гістологічного дослідження [29–31]. У випадках первинних пухлин діаметром між 10 і 20 мм, які були верифіковані при післяопераційному гістопатологічному дослідженні, питання щодо повної ТЕК потрібно обговорювати з пацієнтом з урахуванням ризиків та переваг повторного хірургічного втручання, включаючи потенційний ризик хірургічних ускладнень. Залежно від розміру залишку ЩЗ при низькому ризику персистенції захворювання ефективною альтернативою повній ТЕК є процедура АРЙ залишкової тканини ЩЗ [32].

Мікродисекцію ЛВ необхідно проводити у тих випадках, коли є передопераційна підозра на Мт у ЛВ і/або це підтверджено під час операції [33]. Доцільність такого хірургічного підходу базується на даних про те, що радикальна первинна хірургічна операція має високий позитивний ефект щодо рівнів виживаності серед хворих групи високого ризику та частоти рецидивування у групі хворих низького ризику [34–36].

Переваги профілактичної «en bloc» дисекції центрального вузла, при відсутності пре- чи інтраопераційних даних щодо вузлової патології, є суперечливими. На сьогодні відсутні переконливі дані стосовно того, що ця процедура зменшує рецидивування або смертність, однак вона дозволяє проводити більш точне стадіювання захворювання, що у свою чергу поліпшує визначення адекватного лікування й моніторингу.

При ДРЩЗ інвазію шийно-вісцеральної осі відзначають рідко. Разом з тим, беручи до уваги її потенційно загрозливі для життя ускладнення і обмежене коло нехірургічних методів лікування та за умови відсутності прогресуючого віддаленого патологічного процесу, хірургічну резекцію також не потрібно ігнорувати [37]. Показання до хірургічного втручання залежать не тільки від локальної резектабельності, але й від індивідуального стану пацієнта. Залежно від ступеня інвазії хірургічна стратегія варіює від простої резекції через стінку трахеї («віконце») до складних ларинготрахеальних та езофагеальних методик.

Хворим дитячого і підліткового віку показані ті ж самі хірургічні методи лікування, що й дорослим. При дотриманні всіх правил частота ускладнень не відрізняється від такої у дорослих хворих.

**Хірургічні ускладнення.** Параліч ларингеального нерва, що є виключно рідкісним ускладненням (< 2%) залежить від розміру первинної пухлини [38]. Короткочасне порушення голосу відзначають значно частіше, проте у більшості хворих воно зникає спонтанно впродовж 1–6 міс. Суттєво вищою є частота ускладнень, коли операцію проводили хірурги, які не мають відповідної спеціальної підготовки. Після хірургічного лікування для всіх хворих зі змінами голосу обов'язковим є ларингоскопічне обстеження. У разі, якщо й розвивається перманентний однобічний рекурентний параліч ларингеального нерва (РПЛН), то він частіше за все легко переноситься пацієнтами, однак у окремих випадках може бути й потенційно загрозливим для життя, оскільки здатен спричинити аспіраційну пневмонію. Перманентний однобічний РПЛН погіршує якість життя пацієнта у зв'язку з порушенням якості голосу й посиленням голосової напруги. Для лікування негативних ефектів РПЛН розроблені спеціальні хірургічні методики, спрямовані на латералізацію паралізованої ділянки. Ці методики характеризуються низькою частотою розвитку ускладнень та одночасною високою ефективністю [39].

**Гінопаратиреоїдизм:** після тотальної ТЕК з/без трансплантації паращитоподібних залоз гіпокальціємію відзначають майже у третини випадків, проте довше 3 міс вона триває лише у 2% хворих [38]. Необхідне ретельне спостереження за ймовірною по-

явою симптомів гіпокальціємії. Рівень загального кальцію в сироватці крові (краще — іонізованого кальцію) потрібно перевіряти наступної доби після операції та щоденно до повної його стабілізації. Моніторинг обов'язково повинен включати визначення рівню іонізованого кальцію. Визначення вмісту паратгормону в сироватці крові може бути доречним у пограничних випадках для прогнозування ймовірності відновлення гіпокальціємії. У разі, якщо у хворого розвинулася гіпокальціємія або відзначають відповідний симптомокомплекс, обов'язково призначають кальцієві добавки, альфакальцидол або інші похідні вітаміну D. Систематичний моніторинг кальцію у сироватці крові необхідний для попередження розвитку гіперкальціємії.

**Постхірургічне введення радіойоду (АРЙ)** проводять з метою руйнування будь-яких залишків тиреоїдної тканини в ложі ЩЗ [16, 40–41]. Застосування цього методу базується на наступних припущеннях: лікування <sup>131</sup>I залишкових післяопераційних мікроскопічних пухлинних локусів може знизити частоту розвитку рецидивів і, ймовірно, смертність [40–43]; абляція <sup>131</sup>I залишкової нормальної тканини ЩЗ полегшує раннє виявлення рецидиву на підставі визначення рівня Тg у сироватці крові, а також результатів СВТ з <sup>131</sup>I; <sup>131</sup>I високої активності дозволяє через 2–5 діб після його введення провести високочутливе післяопераційне СВТ, завдяки чому можна виявляти раніше недиагностовані пухлини.

На основі хірургічних і гістопатологічних даних можна виділити три групи хворих щодо показань до АРЙ [44] (таблиця). *Група дуже низького ризику.* Хворі з однофокальною мікрокарциномою (< 1 см) без розповсюдження процесу поза капсулу ЩЗ й без Мт у ЛВ. *Консенсус:* АРЙ не має переваг, показання для післяопераційного введення <sup>131</sup>I відсутні. *Група високого ризику.* Пацієнти з підтвердженим персистувальним перебігом захворювання або з високим ризиком рецидивування захворювання. *Консенсус:* післяопераційне введення <sup>131</sup>I знижує частоту появи рецидивів і, ймовірно, подовжує виживаність; забезпечує раннє виявлення прогресування захворювання; рекомендовано радіойод високої активності після етапу тривалої відміни гормонозамісної терапії (ГТ). *Група низького ризику.*

Таблиця

Показання для проведення після хірургічної абляції ЩЗ (стратифікація ризику)

| Не показано<br>(низький ризик рецидиву або зумовленої онкологічною патологією смертності)                                                                                            | Обов'язково показано<br>(після відміни ГТ застосовується радіойод з високою активністю (≥ 3,7 ГБк, 100 МКю))                                                                                                                                  | Ймовірно показано<br>(застосовують радіойод високої або низької активності (3,7 або 1,1 ГБк, 100 або 30 МКю))                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Повне хірургічне втручання<br>Сприятливі результати гістологічного дослідження<br>Уніфокальний Т ≤ 1 см, N <sub>0</sub> M <sub>0</sub><br>Екстратиреоїдальне розповсюдження відсутнє | Віддалені Мт<br>або<br>Неповне видалення пухлини<br>або<br>Повне видалення пухлини при високому ризику рецидиву чи летального випадку: розповсюдження пухлини поза капсулу ЩЗ (Т <sub>3</sub> або Т <sub>4</sub> ) чи залучення до процесу ЛВ | Неповна ТЕК<br>або<br>Відсутність дирекції ЛВ<br>або<br>Вік пацієнта – молодше 18 років<br>або<br>Т <sub>1</sub> > 1 см та Т <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub><br>або<br>Несприятливі результати гістологічного дослідження: папілярна карцинома (довгоклітинна, колонковоклітинна, дифузна склерозивна); фолікулярна карцинома: широко розповсюджена або низько диференційована |

Включає всіх інших хворих. *Консенсусу немає*: переваги АРЙ суперечливі, немає визначеності щодо того, чи потрібно вводити  $^{131}\text{I}$  усім хворим, чи лише окремим пацієнтам. Хворим цієї групи деякі клініцисти проводять абляцію в тому випадку, якщо є сумніви щодо тотальності проведеної ТЕК. Такі питання, як: вводити  $^{131}\text{I}$  високої чи низької активності, чи досягати підготовку тривалою відміною ГТ або наступною стимуляцією rhTSH, все ще залишаються відкритими і потребують подальших досліджень.

*Підготовка і процедура*: хворого повинен оглянути спеціаліст з ядерної медицини, краще у спеціалізованій клініці, з метою обговорення доцільності радіоїодтерапії, можливих побічних ефектів, процедури проведення і радіозахисту протягом перебування у центрі та після виписки. Необхідна письмова згода пацієнта на проведення лікування.

*Рекомендації*: радіоїодтерапію можна проводити лише в центрах, які мають відповідне обладнання; ефективна абляція ЩЗ потребує адекватної стимуляції за допомогою TSH; існують 2 методи підготовки хворого: відміна ГТ з наступним розвитком гіпотиреозу або введення rhTSH (Thyrogen, Genzyme Transgenics Corporation, Cambridge, MA) при продовженні прийому хворим L-тироксину ( $\text{LT}_4$ ), що таким чином зберігає якість життя без змін [45]. При відміні ГТ лікування  $\text{LT}_4$  припиняють на 4–5 тиж, для зменшення симптомів гіпотиреозу хворих можна на 3 тиж перевести з замісної терапії  $\text{T}_4$  на  $\text{T}_3$ , а потім відмінити  $\text{T}_3$  на 2 тиж. Вміст TSH у сироватці крові необхідно вимірювати до введення  $^{131}\text{I}$ , його рівень повинен перевищувати емпірично встановлений ( $> 30$  мОд/л) [46]. Успішні результати абляції ЩЗ були отримані після підготовки з rhTSH при активності  $^{131}\text{I}$ , визначеній індивідуальною дозиметрією [47], а нещодавно це показано й при встановленій фіксованій дозі 3700 МБк (100 мКю) [48]. Останню процедуру було схвалено у 2005 р. Європейською Агенцією з Лікарських Засобів (ЕМЕА) як таку, що адекватна для підготовки до введення 3700 МБк хворим групи низького ризику. При застосуванні rhTSH пацієнту вводять по 0,9 мг rhTSH внутрішньом'язово 2 дні поспіль, а через 24 год після другої ін'єкції він отримує радіоїод.

Щодо значущості проведення діагностичного сканування перед процедурою абляції ЩЗ, то це питання обговорювалося на підставі даних про ймовірність станінг-ефекту по відношенню до наступної терапевтичної активності  $^{131}\text{I}$ , а також з урахуванням того факту, що постлікувальне СВТ, яке проводиться через 3–5 діб після введення радіоїоду, є більш чутливим порівняно з діагностичним [49–51]. Центри самостійно можуть зробити вибір на користь проведення сканування до абляції за деяких умов, таких як, наприклад, сумніви щодо об'єму ТЕК. У цих випадках для зменшення станінг-ефекту необхідно використовувати  $^{123}\text{I}$  або  $^{131}\text{I}$  більш низької активності (3,7 МБк, 100  $\mu\text{Кю}$ ).

Залишки ЩЗ великого розміру можуть потребувати подальшої хірургічної операції або призначення

кортикостероїдів з метою обмеження радіаційного тиреоїдиту, спричиненого випромінюванням.

Визначення вмісту Tg у сироватці крові необхідно проводити безпосередньо перед введенням  $^{131}\text{I}$  при синдромі відміни або на 3-тю добу після другої ін'єкції за умови підготовки до процедури з використанням rhTSH. Низькі рівні Tg вказують на сприятливий прогноз.

Жінкам перед тим, як призначати лікування  $^{131}\text{I}$ , необхідно виключити вагітність.

Протягом 3-тижневого періоду перед введенням  $^{131}\text{I}$  хворим рекомендована дієта з низьким вмістом йоду, а надлишок йоду необхідно обов'язково виключити. У випадку йодної контамінації введення радіоїоду повинно бути перенесено на 2–3 міс [52].

Активність  $^{131}\text{I}$ , який вводять хворим, у різних клініках коливається в межах від 1110 МБк (30 мКю) (низька активність) до 3700 МБк (100 мКю) або навіть і більше (висока активність).

Постабляційне СВТ проводить через 3–5 днів після введення  $^{131}\text{I}$ . Це обстеження є високоінформативним, якщо захват ізотопу залишковою тканиною ЩЗ становить  $< 2\%$  від введеної активності [53, 54].

Загальний залишок активності в організмі пацієнта або зовнішню дозу випромінювання необхідно вимірювати перед випискою хворого для того, щоб впевнитися, що контрольні критерії радіопротекції витримані.

Якщо підготовку хворого проводили шляхом відміни прийому тиреоїдних гормонів, призначення  $\text{LT}_4$  відновлюється з 2-ї або 3-ї доби після введення  $^{131}\text{I}$ .

**Патогістологічне і клінічне стадіювання після первинного лікування.** Зазвичай стадіювання ДРЩЗ ґрунтується на патогістологічній оцінці у поєднанні з даними післяопераційного  $^{131}\text{I}$  СВТ, якщо воно проведене протягом 3 міс після ТЕК. Післяопераційне стадіювання дозволяє провести стратифікацію ризику індивідуально для кожного хворого, що в свою чергу визначає тактику подальшого ведення цього пацієнта [16, 55–60]. У більшості систем стадіювання вік пацієнта вважається незалежним фактором ризику [58, 61].

Кількома авторитетними центрами-клініками розроблено ряд прогностичних систем. Користується найбільшою популярністю і пропонується до застосування система TNM-стадіювання, розроблена Американським об'єднаним комітетом з раку та Міжнародним союзом боротьби з онкологічними захворюваннями. Ця система ґрунтується головним чином на ступені розповсюдженості пухлинного процесу та на віці пацієнта (молодше 45 років, 45 років і старше) [62]. Окремі групування за стадією рекомендовані для папілярної, фолікулярної, медулярної або недиференційованої (анapластичної) карциноми.

Слід відзначити, що у 6-те видання TNM класифікації і стадіювання щодо карциноми фолікулярного епітелію ЩЗ внесено низку змін [62]. Зокрема було переглянуто стадіювання пухлини (T) і категорії  $\text{T}_1$ ,  $\text{T}_2$  і  $\text{T}_4$  визначені заново:  $\text{T}_1$  — обмежена

капсулою ЩЗ пухлина, найбільший діаметр якої за 5-м виданням TNM  $\leq 1$  см, за 6-м виданням  $\leq 2$  см ( $T_1$  розподілено на  $T_{1a}$  — пухлина  $\leq 1$  см і  $T_{1b}$  — пухлина  $> 1$ , але  $\leq 2$  см);  $T_2$  — пухлина, найбільший розмір якої за 5-м виданням  $> 1$  см, за 6-м  $> 2$  см;  $T_4$  у 6-му виданні розподілено на  $T_{4a}$  і  $T_{4b}$ . Переглянуто також стадіювання ураження ЛВ: у 6-му виданні введено розподіл на  $N_{1a}$  і  $N_{1b}$ .

За 6-м виданням класифікації TNM всі анапластичні карциноми вважаються  $T_4$ ; категорія  $T_4$  для них розподілена на  $T_{4a}$  (інтратиреоїдальна анапластична карцинома — хірургічно резектабельна) і  $T_{4b}$  (екстратиреоїдальна анапластична карцинома — хірургічно нерезектабельна).

Для папілярної та фолікулярної карцином стадіювання хворих віком до 45 років у 5-му і 6-му виданнях класифікації однакове: стадія I — TN<sub>будь-які</sub><sup>0</sup><sub>0</sub>, стадія II — TN<sub>будь-які</sub><sup>1</sup><sub>1</sub>. Стадіювання хворих віком старше 45 років у 6-му виданні змінено. За 5-м виданням: стадія I —  $T_1N_0M_0$ , стадія II —  $T_{2,3}N_0M_0$ , стадія III —  $T_4N_0M_0$  або  $T_{будь-яке}$ <sup>1</sup><sub>1</sub> $M_0$ , стадія IV — TN<sub>будь-які</sub><sup>1</sup><sub>1</sub> $M_1$ ; за 6-м виданням: стадія I —  $T_1N_0M_0$ , стадія II —  $T_2N_0M_0$ , стадія III —  $T_3N_0M_0$  або  $T_{1,2,3}N_{1a}M_0$ , стадія IVA —  $T_{4a}N_{0,1a}M_0$  або  $T_{1,2,3,4a}N_{1b}M_0$ , стадія IVB —  $T_{4b}N_{будь-яке}M_0$ , стадія IVC — TN<sub>будь-яке</sub><sup>1</sup><sub>1</sub> $M_1$ . Тобто, стадія III включає пухлини з мінімальною екстратиреоїдальною розповсюдженістю; стадія IVA — пухлини будь-якого розміру, що розповсюджені за капсулу ЩЗ з інвазією підшкірних м'яких тканин, гортані, трахеї, стравоходу чи ретикулярного ларингеального нерва; стадія IVB — пухлини з інвазією у повертебральну фасцію, сонну артерію або медіастинальні судини; стадія IVC — розповсюджені пухлини з дистальними Мт. Необхідно відзначити, що при відсутності рутинної дисекції ЛВ, хворих визначають як NX і точна стратифікація для них неможлива.

Відповідно до цієї системи узгоджена наступна панель групування хворих у 3 категорії ризику на момент первинного лікування: *дуже низький ризик*: уніфокальний  $T_1 (< 1$  см)  $N_0M_0$  та без розповсюдження за капсулу ЩЗ; *низький ризик*:  $T_1 (> 1$  см)  $N_0M_0$  або  $T_2N_0M_0$  або мультифокальний  $T_1N_0M_0$ ; *високий ризик*: будь-який  $T_3$  і  $T_4$  або будь-який  $T$ ,  $N_1$  чи будь-який  $M_1$ .

## ЛІТЕРАТУРА

1. Coleman PM, Babb P, Damiacky P, et al. Cancer Survival Trends in England and Wales 1971–1995: Deprivation and NHS Region Series SNIPS. London: Stationery Office, 1999; **61**: 471–8.
2. Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? Ann Surg Oncol 2004; **11**: 1093–7.
3. Guidelines for the Management of Thyroid Cancer in Adults. Ed. Publication Unit of the Royal College of Physicians. London: British Thyroid Association and Royal College of Physicians, 2002.
4. Rodrigues FJC, Limbert ES, Marques AP, et al. Thyroid Study Group. Protocol for the treatment and follow-up of differentiated follicular thyroid carcinomas. Portug Med Min 2005; **18**.
5. Trattamento e Follow-up del Carcinoma Tiroideo Differenziato della Tiroide. Linee Guida SIE-AIMN-AIFM, 2004: 1–75.
6. Van De Velde CJH, Hamming JF, Goslings BM, et al. Report of the consensus development conference on the management of

differentiated thyroid cancer in The Netherlands. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; **24**: 287–92.

7. Pacini F, Burrioni L, Ciuoli C, et al. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. Eur J Nucl Med Mol Imag 2004; **31**: 1443–9.

8. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine uptake, sex, age, and multinodularity. Am J Med 1992; **93**: 363–9.

9. Marqusee E, Frates MC, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. Ann Intern Med 2000; **133**: 696–700.

10. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiol 2005; **237**: 794–800.

11. Hegedus L. Thyroid ultrasound. Endocrin Metabol Clin North Amer 2001; **30**: 339–60.

12. Cap J, Riska A, Rehorkova P, et al. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. Clin Endocrinol 1999; **51**: 509–15.

13. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, et al. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metabol 2001; **86**: 4089–91.

14. Mulcahy MM, Cohen JI, Anderson PE, et al. Relative accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in the diagnosis of well-differentiated thyroid cancer. Laryngoscope 1998; **104**: 494–6.

15. Giuffrida D, Gharib H. Anaplastic thyroid cancer: current diagnosis and treatment. Ann Oncol 2000; **11**: 1083–9.

16. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Medic 1994; **49**: 418–28.

17. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, et al. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. Ann Surg 2002; **235**: 656–62; discussion 662–4.

18. Guarino E, Tarantini B, Pilli T, et al. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. Thyroid 2005; **15**: 1041–5.

19. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrin Metabol 2004; **89**: 163–8.

20. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. J Clin Endocrin Metabol 1997; **82**: 338–41.

21. Rieu M, Lame MC, Richard A, et al. CT prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxford) 1995; **42**: 453–60.

22. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, et al. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metabol 1997; **82**: 1589–93.

23. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, et al. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. Eur J Radiol 1998; **29**: 4–10.

24. Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, et al. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. Surg 2001; **130**: 921–30.

25. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surg 1993; **114**: 1050–8.

26. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, et al. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? Surg 1998; **124**: 958–66.

27. **Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al.** Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. *Cancer* 2000; **89**: 202–17.
28. **Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H.** The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; **103**: 2269–73.
29. **Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, et al.** Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol – Head Neck Surg* 2000; **126**: 309–12.
30. **Pacini F, Elisei R, Capezzone M, et al.** Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001; **11**: 877–81.
31. **Machens A, Hinze R, Lautenschlager C, et al.** Prophylactic completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: prediction of extrathyroidal soft tissue infiltrates. *Thyroid* 2001; **11**: 381–4.
32. **Randolph GW, Daniels GH.** Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2002; **12**: 989–96.
33. **Ito Y, Tomoda C, Urano T, et al.** Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastases: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004; **28**: 498–501.
34. **Machens A, Hinze R, Thomusch O, et al.** Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002; **26**: 22–8.
35. **Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, et al.** Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994; **18**: 559–68.
36. **Tisell LE, Nilsson B, Molne J, et al.** Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996; **20**: 854–9.
37. **Dralle H, Brauckhoff M, Machens A, et al.** Surgical management of advanced thyroid cancer invading the aerodigestive tract. In *Textbook of Endocrine Surgery*, 2nd edn. / Eds: *OH Clark, QY Duh, E Kebebew* / Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 318–33.
38. **Thomusch O, Sekulla C, Walls G, et al.** Analysis of surgery-related complications in thyroid carcinoma — a German prospective multi-centre study with 275 patients. *Acta Chirurg Austr* 2001; **33**: 194–8.
39. **Hartl DM, Travagli JP, Leboulleux S, et al.** Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; **90**: 84–8.
40. **Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al.** The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1 599 patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; **75**: 714–20.
41. **Mazzaferrri HI, Jhiang SM.** Differentiated thyroid cancer: long-term impact of initial therapy. *Transact Am Clin Climatol Ass* 1994; **106**: 151–68, discussion 168–70.
42. **Taylor T, Specker B, Robbins J, et al.** Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1998; **129**: 622–7.
43. **Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, et al.** Clinical review 1 70: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; **89**: 68–76.
44. **Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, et al.** Post surgical use of radioiodine (I-131) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation. A consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005; **153**: 651–9.
45. **Schroder PR, Haughen BR, Pacini F, et al.** A comparison of short term changes in health related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with rhTSH compared to thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; **91**: 878–84.
46. **Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, et al.** Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metabol* 1980; **51**: 513–9.
47. **Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, et al.** A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 2002; **43**: 1482–8.
48. **Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al.** Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; **91**: 926–32.
49. **Park HM, Park YH, Zhou XH.** Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. *Thyroid* 1997; **7**: 277–80.
50. **Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, et al.** Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic I-131 and I-123. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2002; **29**: 783–8.
51. **Lassmann M, Luster M, Hanscheid H, et al.** Impact of <sup>131</sup>I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med* 2004; **45**: 619–25.
52. **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. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2003; **58**: 428–35.
53. **Fatourech V, Hay ID, Mullan BP, et al.** Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2000; **10**: 573–7.
54. **Sherman SI, Helens ET, Sostre S, et al.** Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; **78**: 629–34.
55. **Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al.** Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surg* 1993; **114**: 1050–7, discussion 1057–8.
56. **Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al.** Papillary thyroid carcinoma managed at the May Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; **8**: 879–85.
57. **Byar DP, Green SB, Dor P, et al.** A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the EORTC. *Thyroid Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer* 1979; **15**: 33–41.
58. **Tenvall J, Biorklund A, Moller T, et al.** Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up. *Cancer* 1986; **57**: 1405–14.
59. **Shaha AR, Loree TR, Shah JP.** Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surg* 1995; **118**: 1131–6, discussion 1136–8.
60. **Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al.** Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. *National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. Cancer* 1998; **83**: 1012–21.
61. **Links TP, van Tol KM, Jager PL, et al.** Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr-rel Cancer* 2005; **12**: 272–80.
62. **Wittekind C, Compton CC, Greene FL, et al.** TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; **94**: 2511–6.