

## ОГЛЯД НОВИХ (2015) КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ АМЕРИКАНСЬКОЇ ТИРЕОЇДНОЇ АСОЦІАЦІЇ (АТА) ЩОДО ВЕДЕННЯ ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ТИРЕОЇДНИМИ ВУЗЛАМИ ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ



**Черенко  
Сергій Макарович**

*д. мед. н., проф., зав. відділу  
ендокринної хірургії  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А  
тел.: (044) 564-09-20  
e-mail: sergmakar5@gmail.com*

**С.М. Черенко**

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України,  
м. Київ*

В останньому номері найбільш авторитетного світового журналу з проблем патології щитовидної залози *Thyroid* за 2015 р. будуть оприлюднені новітні рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (АТА) щодо діагностики та лікування дорослих з вузлами та диференційованим раком (ДР) щитовидної залози (ЩЗ), підготовлені групою американських фахівців із залученням спеціалістів з Канади, Франції та Італії [1]. Рекомендації вже стали доступними в електронному вигляді, вони розіслані для схвалення цілою низкою національних товариств та асоціацій (в тому числі Українською асоціацією ендокринних хірургів), а тому є можливість завчасно ознайомити з їх змістом українську аудиторію зацікавлених лікарів та пацієнтів.

Після виходу в світ оновлених (2009) рекомендацій АТА відносно лікування тиреоїдних вузлів та ДРЩЗ минуло 6 років. За цей час відбулися суттєві зміни, як у розумінні патогенезу цих захворювань, так і міцної доказової бази щодо ефективності окремих видів діагностичних та лікувальних заходів [2]. Продовжує швидко зростати захворюваність на ДРЩЗ – від 37200 нових випадків у США на момент виходу попередніх рекомендацій у 2009 р. до 63 тис. випадків у 2014 р., що становить 14,5 на 100 тис. населення. Проте це зростання викликано переважно маленькими папілярними формами раку менше 1 см у діаметрі, які виявлялися 1989 р. у 25% випадків, а 2009 р. – у 39%. Очікується, що через декілька років рак ЩЗ стане третім за частотою різновидом раку у жінок.

Загалом, будь-які вузлові утворення можна виявити в ЩЗ шляхом пальпації у 5% жінок та 1% чоловіків, але за допомогою сонографії – з частотою аж до 68%. Усе це вказує на те, що найбільш актуальною проблемою сучасної тиреоїдології є пухлиноподібні утворення (вузли) та рак щитовидної залози.

Оскільки щитовидна залоза розташована поверхнево, вона є добре доступною для візуалізації за допомогою ультразвукового дослідження. Сучасна апаратура дає змогу розпізнавати вузли розміром всього 1–2 мм та проводити їх біопсію для виключення раку. Та постає інше запитання: чи взагалі слід це робити? Виявилось, що агресивна діагностична тактика, спрямована на виявлення вузлів у щитовидній залозі за допомогою скринінгового ультразвукового сканування шиї, призводить до виявлення величезного числа вогнищевих утворень, більшість з яких не несуть жодної загрози для життя та здоров'я пацієнта. Зокрема, при автопсійному дослідженні у 10–30% хворих, що померли від будь-яких причин, знаходять прихований диференційований рак щитовидної залози, але клінічно значущий рак розвивається не більш ніж в одному випадку з 1 тис. мікрокарцином. У цілому ризик для життя існує не більш ніж у 10% пацієнтів з встановленим діагнозом раку щитовидної залози. Але не маючи змоги спрогнозувати поведінку пухлини в майбутньому, лікарі піддають більшість таких пацієнтів радикальному та досить травматичному хірургічному лікуванню – тиреоїдектомії. Більш того, трапляються випадки, коли тиреоїдектомію виконують помилково за відсутності малігнізації

вузла, про що стає відомо лише під час заключного гістологічного дослідження операційного матеріалу. Склалася парадоксальна ситуація, коли велику кількість пацієнтів ми піддаємо більшому ризику ускладнень лікування, ніж сама хвороба. Отже, говорячи про вогнищеву патологію щитовидної залози, можна з упевненістю стверджувати, що розвиток візуалізуючих діагностичних технологій значно випереджає потребу в цьому. Крім шкоди для пацієнта, агресивна діагностична та лікувальна тактика вогнищевих утворень щитовидної залози призводить до значного збільшення видатків для систем охорони здоров'я. Прогнозується, що до 2019 р. щорічні витрати на спостереження та лікування раку щитовидної залози в США зростуть з нинішніх 3,5 до 20 млрд доларів. Це дуже великі кошти навіть для США, не кажучи про Україну, враховуючи, що смертність від ДРЩЗ становить лише 3–5 випадків на 1 млн населення і не зростає за останні десятиріччя.

Беручи до уваги низьку вірогідність швидкого прогресування раку щитовидної залози, японські вчені ще в 2010 р. переглянули традиційні підходи до лікування даної патології. Поштовхом до впровадження таких змін у тактиці лікування стали результати тривалих спостережень (понад 10 років) у групі з більш ніж 1200 хворих на ДРЩЗ, які продемонстрували, що лише 5–6% пацієнтів за такий значний період часу демонструють ознаки прогресії раку щитовидної залози і потребують хірургічного лікування. При цьому частота рецидивів після операції серед пацієнтів, яким виконали хірургічне лікування через 3–5 років після встановлення діагнозу раку щитовидної залози, виявилася незначною. Таким чином, при застосуванні очікувальної тактики у 94% випадків оперативне втручання не потрібне, а у разі необхідності його проведення прогноз виживаності пацієнтів майже не погіршувався. В результаті в Японії були затверджені національні клінічні рекомендації, що передбачають можливість спостереження за пацієнтами з високодиференційованими мікрокарциномами, що не мають ознак агресивного росту і метастазів у лімфовузлах шиї. Наразі це стосується хворих віком понад 60 років з розмірами пухлини до 1 см. Більш агресивний перебіг ДРЩЗ у дітей та більші ризики застосування радіоактивного йоду з огляду на можливість розвитку інших злоякісних пухлин у майбутньому стали основними викликами для прийняття окремих рекомендацій АТА для дітей, що вже опубліковані в 2015 р. [3].

Отже, на сьогодні візуалізація вузлів ЩЗ та

лімфатичних вузлів шиї не є проблемою. Більш актуальне завдання – диференціювати безпечні інтратиреоїдні вузлики від ракових пухлин ЩЗ, а в разі підтвердження діагнозу онкологічного захворювання – відрізнити пухлину, що становить собою безпечне повільно зростаюче новоутворення, від агресивного із загрозою для життя. Вирішити це завдання дозволяє генетичне дослідження цитологічного матеріалу. Нещодавно на ринку розвинених країн з'явилися набори для молекулярно-біологічних і генетичних досліджень утворень щитовидної залози – «панель найчастіших мутацій, що призводять до раку щитовидної залози» (Mutational analysis panel) і «класифікатор експресії генів» (Gene expression classifier). Перший включає в себе комплекс реагентів для виявлення в пункційному матеріалі вузла щитовидної залози семи найбільш поширених онкогенних мутацій: KRAS, BRAF, HRAS, NRAS, RET/PTC 1, RET/PTC3 та PAX8/PPAR $\gamma$ , що випускається серійно у вигляді комерційних наборів AFIRMA. Другий передбачає визначення експресії 167 найбільш відповідальних за тиреоїдний канцерогенез генів з розрахунком специфічного генетичного профілю шляхом застосування також стандартизованого набору. Якщо мають місце дві та більше мутацій, ризик агресивного раку вважається високим, що вимагає застосування активної лікувальної тактики. Виявлення найчастіших мутацій на практиці дозволяє вдвічі зменшити кількість невиправданих оперативних втручань на щитовидній залозі. При поєднанні обох методів точність діагностики зростає. Через високу вартість ці дослідження поки що є малодоступними, але, безсумнівно, за ними майбутнє. На сьогодні їх починають активно впроваджувати в країнах з розвиненою страховою медициною (США, країни Європи).

Щодо лікувального етапу в контролі над ДРЩЗ, триває дискусія навколо необхідності виконання у всіх випадках папілярного та фолікулярного раку ЩЗ тотальної тиреоїдектомії, центральної дисекції шиї, а також визначення показань до латеральної дисекції лімфатичних колекторів шиї. Причиною для суперечок є не стільки переваги від агресивного хірургічного лікування, скільки ризик специфічних хірургічних ускладнень, насамперед ушкоджень гортанних нервів та прищитовидних залоз. Раціоналізм такого диспуту підтверджується даними, що більшість операцій з приводу ДРЩЗ виконується малодосвідченими хірургами, навіть у США та Канаді. Накопичено чимало доказів побічної дії радіоактивного йоду, не тільки у вигляді ушкод-

ження слинних залоз, а й також зростання частоти інших онкологічних захворювань протягом життя пацієнта. Не припиняються пошуки ефективних таргетних препаратів (переважно мультикіназних інгібіторів), націлених на обрив молекулярних шляхів прогресії ракової пухлини.

Всі ці дані створили підґрунтя для визначення найбільш важливих клінічних питань, на які авторитетні фахівці міжнародної робочої групи, спираючись на світовий досвід та об'єктивні факти доказової медицини, спробували дати відповідь у новітніх рекомендаціях АТА. Вони мають стати основним настановним документом для ендокринологів, хірургів, сімейних лікарів, що прийде на зміну відомим об'єднаним рекомендаціям Американської асоціації клінічних ендокринологів і ендокринних хірургів, Європейської тиреоїдної асоціації та Італійської асоціації клінічних ендокринологів, оприлюдненим 2010 р. [4].

Загалом нові настанови АТА містять 101 рекомендацію і розподілені на три підрозділи (А – стосовно тиреоїдних вузлів, рекомендації 1–31; В – стосовно початкового лікування диференційованого раку ЩЗ, рекомендації 32–61; С – щодо оптимальних режимів тривалого моніторингу та лікування персистенції або рецидивів раку, рекомендації 62–101). Окремий підрозділ D спрямований на визначення основних напрямків досліджень у майбутньому. Як завжди, рекомендації містять інформацію щодо їх сили (сильна, слабка, відсутня) та якості доказової бази (висока, помірна, низька).

Не ставлячи за мету повністю висвітлити всі аспекти нових рекомендацій АТА (матеріал викладено на 411 стор.!), хотілося б ознайомити лікарів і пацієнтів хоча б з найважливішими моментами цього документа.

Думка автора цього огляду не завжди збігається з викладеним матеріалом, але потрібно зважати на зміст та раціональність цих рекомендацій з позицій соціальної користі та в масштабах великої країни, а не з погляду окремого спеціалізованого медичного закладу. Подальше вивчення рекомендацій, посилення на таблиці та рисунки, а також пояснень до них буде можливим через інтернет або друкований варіант рекомендацій.

#### [А] ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВУЗЛАМИ ЩЗ

**Рекомендація 1.** Скринінг раку за сімейного анамнезу ДРЩЗ може дозволити виявити захворювання на ранньому етапі, але неможливо визначи-

ти, чи дозволить рутинна сонографія покращити прогноз.

**Рекомендація 2.** Першим лабораторним кроком у дослідженні пацієнтів із вузлами в ЩЗ має бути визначення рівня ТТГ у крові. За субнормального рівня – радіоізотопна сцинтиграфія (бажано I-123) повинна застосовуватися як початкове обстеження, а в разі нормального або підвищеного – не повинна.

**Рекомендація 4.** Робоча група не може ані порадити, ані заперечити рутинне визначення кальцитоніну сироватки в пацієнтів з тиреоїдними вузлами (немає рекомендацій, недостатня доказова база).

**Рекомендація 5.** Вогнищеве накопичення ізотопу за використання позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з флуородезоксиглюкозою (F-18) у хворих із сонографічно визначеними вузлами в ЩЗ вказує на високу ймовірність раку та потребує тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ). Дифузне накопичення ізотопу за клінічних ознак хронічного тиреоїдиту не потребує подальшого візуалізаційного обстеження.

**Рекомендація 6.** Сонографія ЩЗ та лімфатичних вузлів шиї є обов'язковим дослідженням усіх пацієнтів з підозрою на вузли в ЩЗ.

**Рекомендація 7.** ТАПБ є процедурою вибору за наявних вузлів у ЩЗ, коли це клінічно обґрунтовано.

**Рекомендація 8.** Діагностична ТАПБ рекомендується (детальні показання викладені в табл. 6 та на рис. 2 даних рекомендацій): а) для вузлів >1 см з високим ступенем сонографічної підозри на рак; в) для вузлів >1 см з проміжним ступенем сонографічної підозри на рак; с) для вузлів >1,5 см з низьким ступенем сонографічної підозри на рак.

Діагностична ТАПБ може бути показана для: d) для вузлів >2 см з дуже низьким ступенем сонографічної підозри на рак (наприклад губчастої структури); спостереження без ТАПБ може бути виправданою опцією.

Діагностична ТАПБ не показана: е) для тих вузлів, що не відповідають зазначеним вище критеріям; ф) для суто кістозних вузлів.

**Рекомендація 9.** Цитологічний висновок після ТАПБ має відповідати класифікації Bethesda System (2009) (викладена в табл. 7).

**Рекомендація 10.** а) Неінформативні результати ТАПБ потребують повторної біопсії під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) та з оцінкою препаратів на місці; в) Повторні неінформативні висновки цитологічного дослідження за

наявності підозрілих сонографічних зразків вузлів ЩЗ потребують ретельного спостереження або хірургічного видалення; с) Також хірургічний варіант лікування слід розглядати при повторних неінформативних цитологічних висновках, коли існують клінічні фактори ризику або ріст вузлів більше 20% у двох вимірах.

**Рекомендація 12.** У випадку цитологічного підтвердження раку ЩЗ рекомендується хірургічне лікування.

Активне спостереження може розглядатись як альтернатива для негайної операції, якщо: а) пацієнт має пухлину дуже низького ризику (наприклад папілярна мікрокарцинома без інвазії та метастазів, а також за відсутності морфологічних чи генетичних ознак агресивності захворювання; в) пацієнт належить до групи високого хірургічного ризику через супутні захворювання; с) пацієнт має відносно коротку очікувану тривалість життя (через важкі хвороби або дуже похилий вік); d) пацієнт має більш нагальні медичні проблеми терапевтичного або хірургічного профілю.

**Рекомендація 13.** Якщо пацієнтові планується проводити молекулярно-генетичні дослідження пухлин ЩЗ, його слід попередити про певні обмеження та невизначеності методики.

**Рекомендація 14.** Генетичні дослідження мають виконуватись лише в сертифікованих відповідним чином лабораторіях.

**Рекомендація 15.** Для пацієнтів із цитологічним результатом, що відповідає Bethesda 3 (AUS/FLUS), після вивчення всіх клінічних та сонографічних даних має бути прийнято рішення щодо повторної ТАПБ, молекулярно-генетичного тестування з метою обрання тактики спостереження або діагностичної операції. Таке рішення обговорюється з пацієнтом з урахуванням його особистої думки.

**Рекомендація 16.** Для вузлів ЩЗ із цитологічним висновком категорії Bethesda 4 (FN/SFN) типовим та випробуваним тактичним рішенням є діагностична хірургічна операція, однак застосування молекулярно-генетичного тестування також доцільне для вибору належного лікування. Якщо останнє є неможливим, або його результат залишається невизначеним, може бути запропонована хірургічна операція.

**Рекомендація 17.** Для тиреоїдних вузлів 5 категорії (підозра на рак) слід застосовувати хірургічний підхід, як і у випадку раку ЩЗ, залежно від клініко-сонографічних критеріїв, переваг хворого та результатів молекулярного тестування на мутації. Панель мутацій також може бути засто-

сована, якщо це впливає на обсяг хірургічного лікування.

**Рекомендація 19.** Коли хірургічне лікування обирається для пацієнтів з невизначеними за цитологічними даними вузлами, гемітиреоїдектомія має бути початковим обсягом операції, якщо вузол є поодиноким.

**Рекомендація 20.** Перевагу тотальній тиреоїдектомії слід віддавати у випадках підвищеного ризику злоякісності за наявності вузлів невизначеного діагнозу з певною підозрою на рак, коли присутні сонографічні риси раку, розміри більше 4 см, або для пацієнтів із сімейним анамнезом тиреоїдного раку, опроміненням у минулому, коли фінальний діагноз ДРЩЗ буде вимагати виконання остаточної тиреоїдектомії. Також тотальну тиреоїдектомію доцільно використовувати для хворих з двобічними вузлами ЩЗ, супутніми важкими захворюваннями, або якщо вони самі наполягають на повному видаленні ЩЗ.

**Рекомендація 21.** а) Пацієнти з множинними вузлами ЩЗ >1 см мають досліджуватись так само, як і пацієнти з поодиноким вузлом >1 см; в) У виборі вузлів для ТАПБ слід керуватись сонографічними ознаками, а не розмірами; с) Якщо жоден з вузлів не має ознак злоякісності, ТАПБ слід виконати для домінуючих вузлів більше 2 см та надалі керуватись сонографічним спостереженням.

**Рекомендація 22.** За супресованого рівня ТТГ тиреоїдна автономія може існувати, і після скінтиграфії ЩЗ слід виконувати ТАПБ для «холодних» вузлів та тих, що мають підозрілі сонографічні риси.

**Рекомендація 24.** Тиреоїдні вузли, що не відповідали показанням для ТАПБ при первинному огляді, потребують динамічного спостереження з періодичністю 6–24 місяці залежно від сонографічних критеріїв ризику злоякісності.

**Рекомендація 25.** Супресивна терапія тироксинам для доброякісних вузлів ЩЗ загалом не рекомендується через переважання потенційної шкоди для здоров'я над очікуваним ефектом.

**Рекомендація 26.** Для кожного індивідуума з доброякісними тиреоїдними вузлами потрібно забезпечити належне вживання йоду, а при підозрі на неадекватне забезпечення йодом слід рекомендувати щоденне вживання 150 мкг йодиду.

**Рекомендація 27.** Хірургічне лікування може розглядатись у пацієнтів з доброякісними вузлами ЩЗ, що викликають компресійні симптоми, є більше 4 см або з огляду на клінічні застереження. Повільно зростаючі доброякісні вузли загалом можуть пере-



бувати під спостереженням і не вимагати операції.

**Рекомендація 28.** Кістозні вузли, що відновлюються після пункції, мають розглядатись як показання до хірургічного лікування або склерозування етанолом, якщо викликають компресійні симптоми або становлять косметичні вади. Асимптомні можуть спостерігатись консервативно.

**Рекомендація 30.** ТАПБ тиреоїдних вузлів за відповідними показаннями слід проводити у вагітних, що мають еутиреоїдний стан. У випадку пригніченого ТТГ, що триває після 16 тижнів гестації, ТАПБ варто відкласти на період після пологів та припинення лактації.

**Рекомендація 31.** а) Якщо папілярний рак ЩЗ діагностується під час вагітності та не має ознак інвазії, ураження лімфатичних вузлів і тенденції до зростання, лікування може бути відкладено і проведено після пологів. В іншому разі операція має бути виконана до 24-26 тижнів вагітності. Якщо рак виявлено в другій половині вагітності та він є стабільним за сонографією, його лікування може бути відтерміновано до післяпологового періоду; в) У вагітних з діагностованим або запідозреним папілярним раком ЩЗ терапію тиреоїдними гормонами слід контролювати за цільовим рівнем ТТГ 0,1–1,0 мОд/л, якщо вона взагалі потрібна.

### [В] ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩЗ: РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОЧАТКОВОГО ЛІКУВАННЯ

Головною метою початкового лікування ДРЩЗ вважаються покращення загального та хворобоспецифічного виживання, зменшення ризику персистенції та рецидивів захворювання і пов'язаною з цим шкодою для здоров'я, забезпечення точного студіювання хвороби та визначення групи ризику, одночасно мінімізуючи ризики самого лікування та застосування зайвих лікувальних процедур.

**Рекомендація 32.** а) Передопераційне УЗД шийних лімфатичних вузлів (особливо латеральних колекторів шиї) обов'язкове для всіх пацієнтів, що йдуть на операцію з приводу раку чи підозри на рак ЩЗ; в) ТАПБ під контролем УЗД лімфатичних вузлів шиї більше 8–10 мм слід робити всім пацієнтам для визначення тактики лікування; с) Доцільно додатково визначати рівень тиреоглобуліну (ТГ) біохімічним методом у змивах голки після пункції лімфатичних вузлів для додаткової оцінки їх можливого метастатичного ураження.

**Рекомендація 33.** Комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія (КТ, МРТ) рекомендується

для передопераційної оцінки лімфатичних вузлів за підозри на агресивний варіант раку чи збільшених лімфатичних вузлах.

**Рекомендація 35.** а) Для всіх пацієнтів з раком ЩЗ більше 4 см або клінічними ознаками інвазії, наявними метастазами в лімфовузлі шиї або дистантними метастазами показано виконання тотальної тиреоїдектомії з максимально можливим видаленням осередків пухлини; в) Для пацієнтів з ДРЩЗ >1 см та <4 см із групи низького ризику без екстратиреоїдної інвазії та клінічно визначених метастазів до лімфатичних вузлів (сN0) достатнім обсягом лікування може стати гемитиреоїдектомія (лобектомія), якщо лікувальна команда не наполягатиме на тотальній тиреоїдектомії задля забезпечення можливості проведення терапії радіоактивним йодом та спостереження за рівнем ТГ; с) Для пацієнтів із ДРЩЗ <1 см без інвазії та метастазів або ураження контрлатеральної частки достатнім обсягом операції є лобектомія, якщо відсутні інші показання до тиреоїдектомії, а також не було опромінення голови та шиї у минулому, сімейного анамнезу раку ЩЗ і немає клінічно визначених шийних метастазів.

**Рекомендація 36.** а) Лікувальна центральна дирекція лімфовузлів шиї (VI компартмент) має виконуватись додатково до тиреоїдектомії у разі наявних клінічно визначених метастазів центральної групи лімфатичних вузлів; в) Профілактична центральна дисекція шиї має виконуватись навіть за відсутніх визначених метастазів у VI лімфатичному колекторі в разі інвазивного росту, великих пухлин (T3-T4), наявних латеральних шийних метастазів або необхідності визначити подальші лікувальні кроки; с) Тиреоїдектомія без профілактичної центральної дисекції може бути достатнім обсягом операції у випадку неінвазивних невеликих інтратиреоїдних папілярних пухлин без клінічно визначених метастазів та в більшості випадків фолікулярного РЩЗ.

**Рекомендація 37.** Лікувальна терапевтична латеральна дисекція шиї має виконуватись за доведених біопсією метастазів у II–V колекторах шиї.

**Рекомендація 38.** Остаточна (завершальна) тиреоїдектомія після операції в обсязі лобектомії має проводитись для тих пацієнтів, кому тотальна тиреоїдектомія мала бути призначена за відомого діагнозу перед операцією. Лобектомія може бути достатньою для пацієнтів низького ризику.

Абляція радіоактивним йодом для досягнення ефекту остаточної тиреоїдектомії після лобектомії

не проводиться.

**Рекомендація 39.** Пацієнт має бути поінформований перед операцією стосовно специфічних хірургічних та анестезіологічних ризиків, включаючи ушкодження гортанних нервів та прищитовидних залоз.

**Рекомендація 40.** Всі пацієнти мають пройти оцінку голосової функції перед операцією.

**Рекомендація 41.** Ларингоскопія має бути проведена всім пацієнтам з порушенням голосової функції, операціями на шії чи верхній частині грудної клітки, при розташуванні ракової пухлини в задній частині ЩЗ із можливою інвазією або наявних метастазах центрального компартменту.

**Рекомендація 42.** а) Візуальна ідентифікація поворотного гортанного нерва упродовж тиреоїдектомії та дисекції має проводитися у всіх випадках. Необхідні кроки для запобігання ушкодженню зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва також мають бути задіяні при дисекції верхніх полюсів ЩЗ; в) Інтраопераційна електростимуляція з або без нейромоніторингу може бути застосована для полегшення ідентифікації нервів та підтвердження їх функціонування.

**Рекомендація 43.** Прищитовидні залози мають бути ідентифіковані та збережені разом з їх кровопостачанням упродовж тиреоїдної операції.

**Рекомендація 44.** Пацієнти мають пройти оцінку свого голосу після операції. Формальне обстеження гортані слід проводити у випадку порушення голосу.

**Рекомендація 46.** а) Додатково до основних критеріїв пухлини, що вимагає класифікація AJCC/UICC, для кращого студіювання ДРЩЗ та визначення прогнозу пухлини необхідні такі показники, як межі резекції пухлини, наявність судинної інвазії, кількість уражених судин та досліджених лімфатичних вузлів і метастазів у них, розмір метастатичних вузлів та найбільшого метастазу, наявність позавузлової інвазії метастазу; в) Повинні відзначатися окремі гістопатологічні варіанти ДРЩЗ, які вказують на гірший прогноз захворювання (висококлітинний, колоноподібний, цвяхоподібний або мікропапілярний варіанти папілярного РЩЗ, широкоінвазивний фолікулярний РЩЗ, низькодиференційований рак ЩЗ) або на кращий прогноз (інкапсульований фолікулярний варіант папілярного РЩЗ без інвазії, мінімально інвазивний фолікулярний РЩЗ; с) Також слід вказувати на варіанти, притаманні сімейним синдромам (крібріформно-морулярний варіант папілярного РЩЗ асоціюється із сімейним аденоматозним

поліпозом та гамартомним пухлинним синдромом).

**Рекомендація 47.** Стадіювання пухлини за класифікацією AJCC/UICC рекомендується для всіх хворих на ДРЩЗ через ефективну оцінку ризику смерті та врахування у всіх канцерреєстрах.

**Рекомендація 48.** а) Початкова стратифікація на групи ризику, рекомендована ATA 2009 р., з огляду на її корисність у передбаченні рецидивів та персистенції, має й надалі використовуватись для оцінки ДРЩЗ; в) Додатковий детальніший розподіл на групи ризику, використовуючи додаткові критерії, може застосовуватись для більш точного розподілу пацієнтів за схемою, наведеною у Модифікованій системі початкової оцінки ризику рецидивів, викладеній на рис. 4. Водночас поки неможливо оцінити клінічну перевагу від такої стратифікації; с) Хоча поки ще не рекомендується рутинне застосування оцінки мутаційного стану BRAF, TERT та ін., ці дослідження мають потенціал для більш точного визначення ризику хвороби разом з іншими клініко-патологічними критеріями.

**Рекомендація 49.** Початковий розподіл на групи ризику рецидивів має підлягати перегляду впродовж тривалого спостереження, тому що ризик рецидиву та смерті змінюється залежно від перебігу захворювання та його відповіді на лікування.

**Варіанти відповіді на терапію, що використовуються для переоцінки ризику:**

- *Відмінна:* немає клінічних, біохімічних та структурних доказів існування захворювання.
- *Біохімічно неповна:* ненормальні рівні тиреоглобуліну або зростаючі титри антитіл до тиреоглобуліну за відсутності осередків пухлини при застосуванні візуалізаційних методів дослідження.
- *Структурно неповна:* персистуючі або нові осередки локорегіональних чи віддалених метастазів.
- *Проміжна:* неспецифічні біохімічні або структурні знахідки, які не можуть бути чітко класифіковані як злякисні чи доброякісні. Це включає також стабільні або такі що зменшуються рівні антитіл до тиреоглобуліну без структурних доказів захворювання.

**Рекомендація 50.** а) Післяопераційна оцінка стану захворювання (присутність чи відсутність персистенції хвороби) має розглядатись для визначення необхідності в додатковому лікуванні (радіоактивний йод, операція або інше); в) Післяопераційний рівень сироваткового тиреоглобуліну (базального чи стимульованого) допо-

магає визначити персистенцію хвороби або тиреоїдного залишку та передбачити рецидив у майбутньому. ТГ досягає свого найменшого рівня у більшості пацієнтів через 3–4 тижні після операції; с) Оптимальний граничний рівень ТГ та стану його визначення (базальний чи стимульований ТГ) для оцінки необхідності застосування радіоактивного йоду наразі невідомий; d) Післяопераційне діагностичне сканування з радіоактивним йодом може бути корисним лише у випадку невизначеності попереднього обсягу операції та стану захворювання з використанням хірургічних протоколів та сонографії.

Початкова мета застосування радіоактивного йоду після тотальної тиреоїдектомії може полягати в:

- 1) радіойод-абляції (РІА) тиреоїдного залишку (для полегшення діагностики рецидиву та початкового студіювання шляхом визначення ТГ або сканування всього тіла);
- 2) радіойод-ад'ювантній терапії (спрямованій на покращення виживання шляхом потенційного руйнування можливих метастазів, особливо в пацієнтів підвищеного ризику);
- 3) радіойод-терапії – РІТ (спрямованій на покращення хворобоспецифічного та вільного від хвороби виживання шляхом руйнування персистуючих осередків раку в пацієнтів найвищого ризику).

**Рекомендація 51 (детально – див. табл. 14).**

а) РІА загалом не рекомендується після тиреоїдектомії у пацієнтів з АТА низьким ризиком рецидивів. Специфічні індивідуальні особливості захворювання та преференції пацієнта можуть впливати на рішення щодо призначення радіоактивного йоду; в) РІА загалом не рекомендується після операції з приводу папілярної однофокусної чи с) багатофокусної мікрокарциноми, якщо немає інших застережень; d) РІТ слід призначати після операції у пацієнтів з АТА проміжним ризиком; е) РІТ рутинно треба застосовувати після тиреоїдектомії у пацієнтів з АТА високим ризиком рецидивів/персистенції.

**Рекомендація 53.** а) Коли схема відміни тироксину застосовується для підготовки до РІТ, тироксин слід відмінити за 3–4 тижні. Трийодтиронін може змінити тироксин на перших тижнях його відміни, а його прийом має бути припинено за 2 тижні до призначення радіоактивного йоду. Тиреотропін має бути визначений перед цим для оцінки ступеня його підвищення; в) Цільове значення ТТГ має бути більше 30 мОд/л, але оптималь-

ний рівень, що впливає на кінцевий результат лікування, невідомий.

**Рекомендація 55.** а) Для пацієнтів низького ризику та частини пацієнтів проміжного ризику низька доза (30 мСі) має переваги перед високими дозами; в) Для пацієнтів проміжного ризику з обсягом операції менше за тотальну тиреоїдектомію, великими тиреоїдними залишками або з підозрою на присутність метастазів показано застосування більших дозувань радіоактивного йоду.

**Рекомендація 56.** Дозу радіоактивного йоду слід збільшувати до 150 мСі, якщо є підозра на мікроскопічну резидуальну тканину пухлини (за відсутності дискантних метастазів). Невідомо, чи покращує результати лікування подальше збільшення дози понад 150 мСі.

**Рекомендація 57.** Низькоїодована дієта має застосовуватись протягом 1–2 тижнів перед призначенням радіоактивного йоду.

**Рекомендація 58.** Сканування всього тіла слід зробити після призначення РІА або РІТ.

**Рекомендація 59.** а) Для групи високого ризику рекомендується дотримуватись цільового початкового рівня ТТГ нижче 0,1 мОд/л протягом супресивної терапії тироксином; в) Для пацієнтів проміжного ризику початковий цільовий рівень ТТГ має становити 0,1–0,5 мОд/л; с) Для пацієнтів низького ризику, які отримали РІА після тиреоїдектомії та мають рівень ТГ менше межі визначення, ціловий рівень ТТГ становить 0,5–2 мОд/л, так само як і для пацієнтів, що не підлягали РІА і також мають невизначальний рівень ТГ; d) Для пацієнтів низького ризику, хто отримав РІА після тиреоїдектомії та має низький рівень ТГ, ціловий рівень ТТГ становить 0,1–0,5 мОд/л з моніторингом можливого рецидиву, так само як і для пацієнтів, що не підлягали РІА і також мають низький рівень ТГ; е) Для пацієнтів низького ризику, які прооперовані в обсязі лобектомії, рівень ТТГ має утримуватись поблизу нижньої межі (0,5–2 мОд/л). У частини з них можлива відміна тироксину, якщо ТТГ відповідає цим значенням.

**[С] ДОВГОТРИВАЛИЙ КОНТРОЛЬ  
ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ З ЛІКУВАННЯ  
ПОШИРЕНОГО РАКУ ЩЗ**

**Рекомендація 62.** а) Тиреоглобулін крові має визначатись тільки у відповідним чином сертифікованих лабораторіях (CRM457 стандарт у США). Антитіла до ТГ мають визначатись щоразу коли рівень ТГ досліджується у пацієнтів з ДРЩЗ. В ідеалі, ТГ та антитіла до ТГ мають визначатись в тій самій

лабораторії та тим самим методом для кожного пацієнта; в) Протягом початкового спостереження сироватковий ТГ та антитіла до ТГ на тлі вживання тироксину мають визначатися кожні 6–12 місяців, а у пацієнтів високого ризику – частіше; с) Для пацієнтів низького ризику з відмінним прогнозом періодичність контролю ТГ може збільшуватись до 24 місяців.

**Рекомендація 63.** а) Для пацієнтів низького та проміжного ризику, які пройшли абляцію радіоактивним йодом та мають негативні результати сонографії, сироватковий ТГ має визначатись шляхом застосування суперчутливих методик ( $<0,2/\text{мл}$ ) або після стимуляції підвищеним рівнем ТТГ для верифікації відсутності хвороби (відмінна відповідь); в) Повторний стимульований ТГ не рекомендується для пацієнтів низького та проміжного ризику з відмінною відповіддю на лікування; с) Для пацієнтів з невизначеною, біохімічно неповною або структурно неповною відповіддю повторне визначення стимульованого ТГ рекомендується для подальшої оцінки відповіді на лікування.

**Рекомендація 65.** Підозрілі за даними УЗД (кожні 6–12 міс) лімфатичні вузли шиї мають підлягати біопсії залежно від клінічних даних та рівня ТГ.

Для пацієнтів низького ризику після абляції радіоактивним йодом, з відсутніми свідченнями продовження хвороби за даними УЗД та вимірюванням ТГ (суперчутливим методом на тлі прийому тироксину або за стимуляції підвищеним ТТГ) достатні клінічне спостереження та періодичне вимірювання ТГ на тлі прийому тироксину.

**Рекомендація 66.** Пацієнти низького та проміжного ризику з відмінною відповіддю на лікування не потребують контрольного діагностичного сканування всього тіла з використанням радіоактивного йоду.

**Рекомендація 68.** ПЕТ з флуородезоксиглюкозою – F-18 має пропонуватись пацієнтам з негативними результатами сканування та підвищеним рівнем (загалом більше  $10 \text{ нг/мл}$ ) ТГ крові, а також пацієнтам з низькодиференційованою карциномою ЩЗ або високим ризиком та поганою відповіддю на лікування.

**Рекомендація 71.** Повторні операційні втручання з центральної або латеральної дисекції у пацієнтів, що вже були оперовані в цих ділянках шиї, мають виконуватись за доведених метастазів розміром більше 8 мм для центрального компартменту та більше 10 мм для латеральних колекторів шиї.

**Рекомендація 72.** Хірургічне втручання з приводу інвазії пухлиною ЩЗ дихально-травних шляхів має застосовуватись, якщо технічне виконання операції є можливим, і доповнюватись радіоізотопним та променевим лікуванням.

**Рекомендація 77.** Мікрометастази у легені мають лікуватися повторними курсами РЙТ із використанням емпіричних доз ( $100\text{--}200 \text{ мСі}$  або  $100\text{--}150 \text{ мСі}$  для пацієнтів старше 70 років).

**Рекомендація 81–82.** Емпіричне призначення лікувальних дозувань РЙТ у межах  $100\text{--}200 \text{ мСі}$  може розглядатись у випадку зростання ТГ вище  $10 \text{ нг/мл}$  або зростання антитіл до ТГ, навіть якщо структурних ознак персистенції хвороби немає. Відсутність накопичення ізотопу за даними сканування після РЙТ свідчить на користь йод-рефрактерного захворювання та вказує на недоцільність подальшої РЙТ. Якщо спостерігається накопичення ізотопу, подальші сеанси РЙТ є обґрунтованими за неможливості хірургічного видалення осередків пухлини. Слід зважувати ризику-переваги такого лікування.

**Рекомендація 92.** Пацієнти з радіоїод-рефрактерними пухлинами, які є асимптомними, стабільними або повільно прогресуючими, можуть спостерігатись без спрямованого лікування на тлі супресивної терапії тироксिनном.

**Рекомендація 93.** Стереотаксична променева терапія або спрямована термальна терапія можуть бути слухними засобами контролю метастазів без істотних побічних реакцій. Таке лікування має бути випробуване перед призначенням системної хіміотерапії.

**Рекомендація 95.** Неуспішне хірургічне, ізотопне або спрямоване лікування осередків пухлини може слугувати приводом для включення хворих до проспективних клінічних випробувань системної терапії за визначеними вимогами за умов позитивної оцінки вірогідної користі такого лікування.

**Рекомендація 96.** Кіназні інгібітори можуть бути застосовані у пацієнтів із швидко прогресуючим симптомним йод-рефрактерним ДРЩЗ, якщо інші методи не дають ефекту.

**Рекомендація 100.** Традиційна цитотоксична хіміотерапія може бути показаною для метастатичного прогресуючого йод-рефрактерного раку ЩЗ, що не контролюється іншими засобами, включаючи мультикіназні інгібітори.

**Рекомендація 101.** Терапія бісфосфонатами має розглядатись для пацієнтів з дифузними та симптомними метастазами в кістки після вивчення



рівнів кальцію та вітаміну D у крові.

**[D] НАПРЯМКИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ,  
ЩО ПЛАНУЮТЬСЯ В МАЙБУТНЬОМУ**

**D2.** Оптимізація молекулярних маркерів для діагностики, прогнозу та вибору лікування.

**D3.** Вивчення опції активного спостереження пацієнтів з первинним ДРЩЗ.

**D4.** Покращення стратифікації груп ризику.

**D5.** Покращення нашого розуміння ризиків та переваг лікування ДРЩЗ.

**D6.** Розробка питань визначення рівнів ТГ та антитіл до ТГ.

**D7.** Лікування шийних метастазів, що діагностуються шляхом УЗД.

**D8.** Новітні засоби терапії йод-рефрактерних варіантів хвороби.

**D9.** Спостереження і догляд за пацієнтами з ДРЩЗ, що вижили.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid

Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Bryan R. Haugen (Chair), Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, Furio Pacini, Gregory W. Randolph, Anna M. Sawka, Martin Schlumberger, Kathryn Schuff, Steven I. Sherman, Julie Ann Sosa, David L. Steward, R. Michael Tuttle, and Leonard Wartofsky // <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2015.0020>.

2. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S.I., Steward D.L., Tuttle R.M. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. – 2009. – 19:1167–1214.
3. Francis G.L., Waguespack S.G., Bauer A.J., Angelos P., Benvenga S., Cerutti J.M., Dinauer C.A., Hamilton J., Hay I.D., Luster M., Parisi M.T., Rachmiel M., Thompson G.B., Yamashita S. 2015 Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. – 2015. – 25:716–759.
4. Gharib H., Papini E., Paschke R., Duick D.S., Valcavi R., Hegedus L., Vitti P. 2010 American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations // *Endocr Pract*. – 2010. – 16: 468–475.