

Ключові слова: диференційована карцинома щитоподібної залози, тиреотропін-супресивна терапія, моніторинг хворих після первинного лікування, ведення хворого після первинного лікування, довготривале спостереження, рецидиви, метастази, віддалені метастази, побічні ефекти радіоїоду, дистанційна променева терапія, хіміотерапія.

ЄВРОПЕЙСЬКИЙ КОНСЕНСУС ЩОДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНУ КАРЦИНОМУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (частина II)

Резюме. Враховуючи те, що в багатьох країнах Європи існують внутрішні протоколи чи стандарти, які відрізняються деякими важливими аспектами, Європейська асоціація з вивчення щитоподібної залози започаткувала широкомасштабне впровадження Консенсусу ведення хворих на диференційовану карциному та вузлові захворювання 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. Солодянникова) 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.*

Тиреотропін (TSH)-супресивна терапія (доцільність і рекомендації). Роль TSH-супресивної терапії після проведення первинного лікування двояка. По-перше — корекція гіпотиреозу за допомогою адекватної дози гормону для досягнення нормального його рівня в крові. По-друге — інгібування TSH-залежного росту залишкових пухлинних клітин (ПК) шляхом зниження рівня TSH у сироватці крові до $< 0,1$ мОд/л [63, 64]. Хворим у стані ремісії під час моніторингу немає потреби пригнічувати ендогенний TSH, тому супресивну терапію заміняють на замісну [65].

LT₄ є препаратом вибору. Призначати T₃ для довготривалого лікування хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ) є недоречним, його застосування обмежується лише короткотривалою корекцією гіпотиреозу або підготовкою до сканування всього тіла (СВТ). Спочатку доза LT₄ повинна бути достатньою для зниження рівня сироваткового TSH до величин $< 0,1$ мОд/л. Дані про те, що посилення пригнічення TSH нижче цього рівня ($\leq 0,05$ мОд/л) дає кращі результати, відсутні. Рівень TSH необхідно визначати щонайменше протягом 3 міс після початку лікування. Після цього добу дозу LT₄ коригують шляхом зниження або підвищення на 2–5 мкг/добу, а рівень сироваткового TSH визначають ще через 3 міс. Після досягнення оптимальної дози LT₄ немає потреби у її змінах, а кожні 6–12 міс визначають у сироватці крові FT₄, FT₃ (за необхідністю) і TSH. TSH-супресивна терапія (рівень сироваткового TSH $< 0,1$ мОд/л) є обов'язковою для хворих з ознаками персистуючого перебігу захворювання (включно ті випадки, коли рівень Tg у сироват-

ці крові є таким, що визначається, але інших ознак захворювання немає). Хворим групи високого ризику, які після лікування досягли стану стійкої ремісії, супресивна терапія призначається на 3–5 років. У групі хворих низького ризику, якщо встановлено лікувальний ефект, ризик наступного рецидиву є досить низьким ($< 1\%$), і дозу LT₄ можна відразу знизити таким чином, щоб рівень TSH у сироватці крові знаходився в межах нижньої границі норми (від 0,5 до 1,0 мОд/л) [66]. Спостереження за лікуванням LT₄ краще вести ендокринологу або іншому спеціалісту з багатопрофільної команди лікарів. Приймати LT₄ необхідно хворому 1 раз на добу вранці натщесерце за 20–30 хв до сніданку.

Побічні прояви субклінічного тиреотоксикозу, що є вторинним відносно пригнічення TSH, маніфестуються головним чином у вигляді серцевих ускладнень та втрати кісткової маси [67]. У ретроспективних дослідженнях доведено, що такі побічні ефекти можна обмежити, якщо адекватність дози LT₄ ретельно відслідковувати, уникаючи цим підвищення концентрації FT₄ і FT₃. Проте у хворих похилого віку та осіб з діагностованою кардіальною патологією рекомендується уникати TSH-супресивної терапії. Під час періоду субклінічного тиреотоксикозу додатковим засобом спостереження за станом хворого є визначення протромбінового профілю [68].

У разі вагітності пацієнтки доза LT₄ може потребувати спеціальної корекції на підставі результатів визначень рівня TSH. Якщо хвора знаходиться в стані стабільної ремісії, то оптимальним вважається рівень TSH в межах нижньої границі норми. В той же

час, якщо у пацієнтки перебіг хвороби набув персистоючого характеру або є дані щодо високого ризику рецидивування, вміст TSH у сироватці крові необхідно підтримувати на рівні 0,1 мОд/л.

ДІАГНОСТИЧНІ МЕТОДИ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ХВОРИХ ПІСЛЯ ПЕРВИННОГО ЛІКУВАННЯ

Фізикальний огляд та УЗД ший. Фізикальне обстеження не є достатньо чутливим методом щодо виявлення персистоючого або рецидивуючого перебігу хвороби в ділянці ший. УЗД ший належить до категорії обстежень, для яких важливе значення має «людський фактор», тому якість результату залежить від ступеня професіоналізму. Цей метод значно чутливіший за звичайне пальпаторне обстеження ший і використовується у рутинній практиці для оцінки стану ланцюгів лімфатичних вузлів (ЛВ) та ложа щитоподібної залози (ЩЗ). Завдяки УЗД вдається виявити ЛВ діаметром 2–3 мм. Часто спостерігається доброякісна гіперплазія ЛВ. Для ЛВ з найменшим діаметром > 5 мм, що зберігається протягом кількох місяців, специфічність УЗД ший посилюють завдяки визначенню його ультрасонографічних характеристик, а також проведення під УЗД-контролем ТГАЦ та вимірювання вмісту Tg в аспіраційній рідині. Будь-який підозрілий ЛВ діаметром < 5 мм потребує тільки детального опису і періодичних контрольних УЗД за умови згоди хворого.

Визначення вмісту Tg в сироватці крові. Tg є специфічним і виключно інформативним пухлинним маркером для моніторингу хворих з папілярною і фолікулярною карциномою ЩЗ. Вміст Tg у сироватці крові вимірюють, використовуючи чутливий IRMA-метод (функціональна чутливість < 1,0 нг/мл), стандартизований за Європейським референтним стандартом (CRM 457) [69, 70]. При застосуванні таких методик наявність антитіл (Ат) проти Tg у крові може впливати на достовірність аналізу, що призводить до отримання псевдонегативних результатів. Присутність Ат проти Tg повинна бути виключеною шляхом прямого вимірювання Ат проти Tg, і перевага при цьому надається відновлювальному тесту на Tg. Ат проти Tg повинні зменшуватися і взагалі зникнути у хворих у стані повної ремісії, проте час, що проходить між зникненням антигену і Ат, може становити 2–3 роки [71]. Таким чином, збереження або повторну появу Ат проти Tg у циркулюючій крові можна розглядати як індикатор захворювання. Tg продукується як нормальними, так і неопластичними клітинами ЩЗ, цей процес регулюється TSH. В період визначення Tg необхідно завжди вимірювати концентрацію TSH у сироватці крові.

Хворим групи дуже низького ризику, яким не призначають радіоїодну абляцію (ризик персистенції/рецидивування хвороби за визначенням є виключно низьким), стимуляцію продукції TSH шляхом відміни гормонозамісної терапії (ГЗТ) або введення rhTSH не рекомендовано. Подальше спо-

стереження за станом таких хворих базується на результатах визначення Tg у сироватці крові під час ГЗТ LT₄ у поєднанні з контрольними УЗД ший.

Після тотальної хірургічної та радіоїодної абляції ЩЗ вміст Tg не повинен бути таким, щоб його можна було визначити, а будь-який рівень, що його вже можна виміряти, повинен викликати у лікаря тривогу [72, 73]. Абляція радіоїодом поліпшує специфічність, а стимуляція TSH у цих пацієнтів покращує чутливість визначення сироваткового Tg без зниження специфічності. Поодинокі псевдонегативні результати визначення сироваткового Tg після стимуляції TSH обумовлені головним чином наявністю метастазів у маленькі ЛВ, що візуалізуються при УЗД ший [74, 75]. Зазвичай після введення rhTSH стимульований рівень Tg нижчий, ніж після відміни ГЗТ [76].

Вміст Tg в сироватці крові може залишатися в межах вимірюваності протягом кількох місяців після хірургічного або радіоїодного лікування. Тобто вміст Tg потрібно вимірювати не раніше, ніж через 3 міс після первинного лікування. Необхідно враховувати як сам рівень Tg в сироватці крові, так і тенденцію його зміни при послідовних визначеннях.

Суперчутливі методики визначення Tg характеризуються високою інформативністю, що досягається за рахунок суттєвого зменшення специфічності, тому на сьогодні їх не рекомендовано для рутинного застосування.

Для забезпечення процесу безперервності при спостереженні за станом хворого клініцисти повинні використовувати одну й ту саму методику визначення Tg. Лабораторії повинні постійно проходити внутрішній та зовнішній контроль якості методики визначення Tg і ні в якому разі без попередньої консультації з клініцистами, які ведуть хворого, не змінювати методику проведення аналізу.

Ведення хворих, позитивних за вмістом Tg, але негативних за результатами сканування. У хворих із підвищеними рівнями Tg після ендогенної чи екзогенної стимуляції TSH або зі зростаючими величинами Tg у послідовних пробах, проведених за одних і тих же метаболічних умов (ГЗТ LT₄ чи після TSH стимуляції), та без інших ознак захворювання, виконання СВТ на 3–5-у добу після введення радіоїоду високої активності здатне ідентифікувати раніше не виявлені ділянки новоутворення. Ідентифікація точного місця продукції Tg може визначити відповідну тактику лікування (хірургічне втручання у разі наявності метастазів у ЛВ або одичне резектабельне віддалене ураження) [77–79].

Рівень Tg у сироватці крові може залишатися в межах величин, які можна визначити, ще протягом кількох місяців після первинного лікування, тому ¹³¹I високої активності вводять лише тим хворим, у яких концентрація Tg перевищує встановлену верхню межу і має тенденцію до зростання.

Хворим із негативними результатами СВТ, проведеного після лікування, введення високоактивно-

го ^{131}I повторювати непотрібно. В цих випадках рекомендується використання інших діагностичних візуалізаційних процедур, а саме: КТ-сканування, МРТ або ПЕТ-сканування з флуорорезокси-D-глюкозою (FDG).

Ведення хворих, позитивних за Ат проти Тg. Як вказано вище, у хворих з позитивними значеннями Ат проти Тg рівні Тg у сироватці крові, які знаходяться за межею визначення, не можна інтерпретувати як підтвердження стану ремісії. Ці хворі потребують контролю з періодичним виконанням СВТ з ^{131}I у діагностичній активності та УЗД шиї. У разі наявності будь-якої підозри на появу віддалених метастазів хворим також необхідно проводити наступні візуалізаційні обстеження: КТ, МРТ та FDG—ПЕТ. Зникнення Ат проти Тg протягом періоду подальшого спостереження за станом хворого саме по собі можна розглядати як ознаку ремісії [71].

Значущість СВТ з діагностичним ^{131}I . Стимуляція TSH досягається завдяки тривалій відміні тиреоїдних гормонів або ін'єкціями rhTSH.

^{131}I з активністю 74—185 МБк (2—5 мКю) вводять за добу до проведення СВТ. Більш доцільним вважається застосування гамма-камери з подвійною головкою, що оснащена високо енергетичними коліматорами і товстим кристалом. Сканування необхідно проводити при низькій швидкості (6—8 см/хв, протягом 30 хв або 140 тис. рахунків), з точковими зображеннями будь-якої підозрілої зони захвату.

Післяхірургічне СВТ із застосуванням радіоїоду високої активності у хворих з невеликими залишками тканини ЩЗ виявилось більш чутливим, ніж діагностичне сканування, яке проводилося протягом наступного періоду подальшого спостереження при використанні низької активності. Абляції (відсутність видимого захвату ^{131}I або його наявність — до $<0,1\%$, при рівні сироваткового Тg, що не визначається) вдається досягнути майже у всіх цих хворих. Діагностичне СВТ виявляє вогнища гіперфіксації ^{131}I за межами ложа ЩЗ лише у тих хворих, у яких після стимуляції TSH рівні Тg у сироватці крові можна визначити. Крім того, метастази в шийні ЛВ краще візуалізуються при УЗД шиї. Отже, за відсутності персистуючого перебігу захворювання зазвичай діагностичний контроль за допомогою СВТ не показаний.

На сьогодні ознакою вдалої абляції вважається такий стан, коли після стимуляції TSH рівень сироваткового Тg знаходиться у межах, коли його неможливо виміряти, а результати УЗД шиї — в межах норми [66].

Стимуляція TSH. Стимуляція TSH збільшує продукцію Тg клітинами ЩЗ і, таким чином, підвищує чутливість визначення вмісту Тg у сироватці крові для виявлення персистуючого або рецидивуючого перебігу захворювання. Оскільки під час пригнічення продукції TSH захват ^{131}I низький або навіть відсутній, тому стимуляція TSH проводиться до введення ^{131}I з діагностичною чи лікувальною метою.

Стимуляція TSH здійснюється за допомогою двох альтернативних методів. **Відміна гормонів ЩЗ:** ГЗТ LT_4 відміняється на 4—5 тиж. З метою зменшення симптоматики гіпотиреозу хворих можна спочатку перевести впродовж 3 тиж з T_4 на T_3 , після чого T_3 відміняють на 2 тиж. Рівень TSH у сироватці необхідно визначати до введення ^{131}I , він повинен бути вище емпірично встановленого значення (>30 МОд/л). У поодиноких випадках, коли хворий не може досягти постійного вивільнення ендogenousого TSH, належать гіпоталамічна або гіпофізарна дисфункція, довготривалий прийом кортикостероїдів, а також нетипова уповільнена реакція в осіб похилого/старечого віку [80]. **Введення rhTSH:** rhTSH в дозі 0,9 мг вводять внутрішньом'язово впродовж 2 днів поспіль (день 1-й і день 2-й), а ^{131}I вводять на наступний день після другої ін'єкції (день 3-й). Рівень Тg в сироватці крові вимірюють на третю добу після другої ін'єкції (день 5-й) [81]. Для діагностичних цілей rhTSH за ступенем ефективності забезпечує стимуляцію TSH, подібну до такої, що відмічають при застосуванні методу відміни ГЗТ. Виключенням є поодинокі хворі з метастазуючою карциномою ЩЗ, у яких стимуляція TSH за допомогою rhTSH не проявляється, а визначається лише після ендogenousого зростання TSH [82]. Побічні ефекти, а саме нудота, втомленість та головний біль, незначні та короткочасні. Досі не було повідомлень про сильні токсичні ефекти rhTSH, а також після його введення не виявлено Ат проти TSH. Перевагами цього методу є можливість уникнути гіпотиреозу, збереження якості життя, зниження ризику захворюваності, пов'язаної із синдромом відміни, а також уникнення тривалої втрати працездатності. Отже, вартість методу добре збалансована цими перевагами [45].

Хворим, у яких не виявлено підвищення ендogenousого рівня TSH, або ті, яким тривала відміна ГЗТ протипоказана чи погано ними переноситься, рекомендується стимуляція за допомогою ін'єкцій rhTSH. Хворим із компресійним синдромом у ділянці хребта або з метастазами у головний мозок з метою запобігання погіршення неврологічної симптоматики рекомендується короткочасний курс високодозової терапії кортикостероїдами.

Інші процедури. Додатковими візуалізаційними методами є КТ-сканування шиї та легень, МРТ кісток та мозку. FDG—ПЕТ-сканування доволі рідко призначається таким хворим. Цей метод доцільний для виявлення локусів новоутворень у задній ділянці шиї чи в середостінні у хворих з підвищеним вмістом Тg у сироватці та без захвату радіоїоду під час СВТ. Крім того, цей метод можна використати перед початком будь-якого агресивного лікування для виявлення інших пухлинних вогнищ. Чутливість методу можна поліпшити шляхом використання TSH-стимуляції. Слід також враховувати, що високий ступінь захвату FDG у великих масивних пухлинах може трактуватись як несприятлива прогностична ознака [83—87]. У разі, якщо є мож-

лівість провести FDG—ПЕТ, показань до сцинтиграфії з іншими неспецифічними міченими препаратами практично немає.

Протокол подальшого ведення хворого після первинного лікування (рисунок). У разі, коли СВТ, проведене через кілька днів після постхірургічного введення радіоїоду, виявило невеличкі залишки тканини ЩЗ за відсутності захвату радіоїоду поза межами ложа ЩЗ, через 3 міс у хворих визначають рівні TSH і Tg в сироватці крові. Через 6—12 міс хворого оцінюють за результатами огляду, УЗД шиї, а також визначення вмісту Tg у сироватці крові через 3 дні після другого введення rhTSH. ГЗТ відмінняють лише в тих випадках, коли неможливо провести тест із rhTSH.

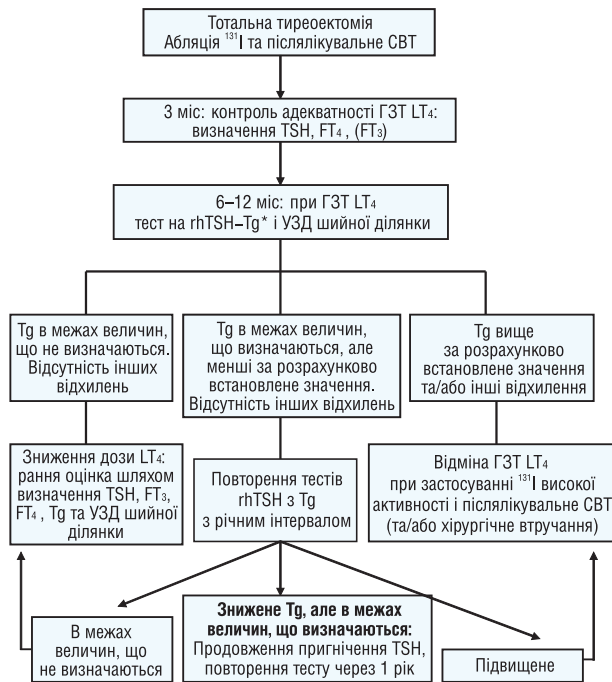


Рисунок. Схема моніторингу хворих після проведення первинного лікування диференційованої карциноми щитоподібної залози (хірургічне втручання й абляція радіоїодом)

*Якщо базальний рівень Tg в межах величин, що визначаються, потреби у rhTSH-стимуляції немає і хворому необхідно призначити обстеження з використанням візуалізаційних методів та/або терапевтичне лікування.

Хворі групи низького ризику з нормальними даними УЗД і сироватковим рівнем Tg після введення rhTSH таким, що не визначається, вважаються вилікованими. Рецидиви захворювання відмічаються рідко (< 1% за 10 років). Деякі автори вважають за необхідне призначити діагностичне СВТ хворим групи високого ризику в тих випадках, якщо післяабляційне СВТ було малоінформативним внаслідок високого рівня захвату РФП залишками тканини ЩЗ чи тоді, коли виявлено підозріле вогнище накопичення. Якщо результати УЗД шиї є сумнівними, хворим призначають додаткові обстеження: при величині найменшого діаметра < 5 мм — повторне УЗД через кілька місяців, а при величині найменшого діаметра > 5 мм — ТГАЦ під контролем УЗД [66, 88–90].

Хворим, у яких після стимуляції rhTSH рівень сироваткового Tg становить 1–2 нг/мл, призначають додатковий тест на стимуляцію Tg за допомогою rhTSH через 12 міс. Якщо рівень сироваткового Tg стає таким, що не визначається, то хворий вважається вилікованим. У разі, коли рівень сироваткового Tg зростає порівняно з попередніми значеннями, необхідно розглядати ймовірність рецидиву і проводити КТ-сканування шиї, грудної клітки та радіоїодотерапію (¹³¹I лікувальної активності).

Хворим групи дуже низького ризику, яким виконана лобектомія, протягом подальшого спостереження періодично проводять УЗД шиї та визначення вмісту Tg у сироватці крові при ГЗТ LT₄.

Довготривале спостереження. Хворим групи низького ризику за відсутності даних обстежень, що свідчать про наявність захворювання, через 9–12 міс поступово знижують дозу LT₄ для досягнення рівня TSH в межах нижньої границі норми [65]. У хворих, що спочатку були віднесені до групи високого ризику, безпечніше підтримувати вміст сироваткового TSH на низькому рівні протягом 3–5 років. Навіть у цих хворих ризик рецидиву вважається доволі невисоким, і можливе їх переведення до групи низького ризику, якщо відсутні свідчення про прогресування хвороби.

Моніторинг таких хворих складається з огляду лікаря та щорічного визначення вмісту TSH і Tg у сироватці крові на тлі ГЗТ LT₄. УЗД шиї проводять або як рутинне обстеження, або лише у пацієнтів з підозрілими результатами клінічних обстежень.

Питання про доцільність контролю вмісту Tg після стимуляції rhTSH через 3–5 років залишається відкритим. Моніторинг хворих повинен продовжуватися протягом всього життя і проводитися в спеціалізованих центрах, що залежить від особливостей місцевої лікувальної мережі.

ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З РЕЦИДИВУЮЧИМ АБО МЕТАСТАЗУЮЧИМ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

За даними літератури, ремісії можна досягти майже у двох третин хворих на диференційовану карциному з рецидивами в ділянці шиї та в одній третині хворих — з віддаленими метастазами [91–94].

Локальне та регіональне рецидивування. Лікування в цих випадках базується на комбінації хірургічного втручання та радіоїодотерапії за відсутності радіоїодрезистентності. У разі, коли повна хірургічна ексцизія неможлива та понижене накопичення в пухлині радіоїоду, призначають променеви терапію.

Віддалені метастази РЩЗ. Метастази в легені. У разі наявності захвату ¹³¹I лікування повинно складатися з введення ¹³¹I після відміни ГЗТ. Радіоїод з активністю в межах від 3,7 до 7,4 Гбк (або вище) вводять кожні 4–8 міс протягом перших двох років, а надалі з більшими інтервалами [91–94]. СВТ, яке проведено через 2–5 днів після введення ¹³¹I, дає оцінку реакції на лікування і в поєднанні з моніторингом вмісту Tg у сироватці крові визначає по-

дальшу тактику лікування пацієнта. До початку лікування діагностичне СВТ з ^{131}I недоцільне, оскільки не змінює показань до лікування і може спричинити станінг (зменшення захвату при використанні радіоїоду в терапевтичній активності).

Верхньої межі кумулятивної активності ^{131}I для хворих з персистуючим перебігом хвороби не встановлено. Проте в більшості випадків ремісія досягається при кумулятивній активності ≤ 22 ГБк (600 мКю); показання для подальшого лікування більш високими активностями визначається індивідуально для кожного хворого. При радіоїодотерапії метастазуючих, високо диференційованих карцином ШЗ в якості ад'юванту доцільно застосовувати літій, який збільшує акумуляцію та затримку радіоїоду в ураженій тканині [95, 96].

Метастази в кістки. Лікування кісткових метастазів повинне бути комбінованим: хірургічне (по можливості), ^{131}I (якщо метастази накопичують ^{131}I), променева терапія (ПТ) застосовується або як комплемтарне лікування, або для послаблення болювого синдрому [97–100]. Крім того, доречним є застосування таких методів, як емболізація чи введення цементу, а також призначення бісфосфонатів.

Метастази в мозок. Метастази в мозок доволі рідкісні. По можливості їх необхідно видаляти, якщо ж вони нерезектабельні і нечутливі до радіоїодотерапії, паліативним заходом є ПТ [101].

Небажані побічні ефекти радіоїоду. Ймовірні ранні ефекти. У хворих з великими залишками тканини ШЗ можуть розвиватися радіаційні тиреоїдити з ознаками здавлення трахеї та дискомфортом, що можна зменшити призначенням кортикостероїдів. Порушення смаку зустрічається доволі часто, але швидко зникає. Нудота і блювання суттєво зменшуються за допомогою антиеметичних препаратів. Розвиток сіалоденітів можна обмежити застосуванням помірної гідратації та соком лимона впродовж 24 год після введення радіоїоду [102, 103]. Одноразова абляційна активність досить рідко призводить до ксеростомії. Іноді розвивається сухість в очах. Обмежити радіаційну експозицію сечового міхура (і гонад) можна помірною гідратацією, а експозицію товстого кишечника — призначенням послаблюючих препаратів [104].

Після лікування ^{131}I часто спостерігається гіпоспермія, проте вона швидко минає [105]. Хворим чоловічої статі, для лікування яких передбачається використання кількох сеансів ^{131}I високої активності, пропонують здати сперму в банк сперми перед початком лікування. Зачаття можливе не раніше, ніж через 4 міс після лікування ^{131}I , з урахуванням тривалості життя сперматозоїдів. У тих жінок, у яких зачаття відстрочене не менше ніж на 6 міс після радіоїодотерапії, не виявлено зростання ризику аномальної вагітності. Ризик викидня залишався, якщо вагітність наступала в період між 6 та 12 міс після лікування [106]. Годування грудьми повинно бути припинено перед введенням ^{131}I . Є відомості, що після

повторних курсів радіоїодотерапії може розвинутися рання менопауза [107].

Ймовірні пізні ефекти. Було встановлено, що у хворих, які отримали радіоїодотерапію з високою кумулятивною активністю (>22 ГБк; 600 мКю), значно зростає ризик розвитку лейкемії та вторинного раку. У зв'язку з цим ^{131}I необхідно призначати лише в тих випадках, коли є реальні шанси отримати позитивний ефект [108, 109].

У хворих із дифузними метастазами в легені, які отримали повторну активну радіоїодотерапію за короткий проміжок часу, може розвинутися радіаційний фіброз.

Значення дистанційної ПТ. Дистанційна ПТ ший застосовується доволі рідко. ПТ необхідно планувати виключно з урахуванням запобігання розвитку радіаційної мієлопатії. При мікроскопічних залишках ураженої тканини на ший та верхню ділянку середостіння підводиться СВД 50–60 Гр за 25–30 сеансів (по 5 сеансів за тиждень). Підвищену одноразову дозу (5–10 Гр) можна призначати виключно на великий залишок новоутворення як на первинному етапі лікування, так і при рецидиві нерезектабельної пухлини. Це доцільно також при локальній інвазії, яка ймовірно має макро- або мікроскопічний залишковий осередок пухлинної тканини, що не акумулює ^{131}I . Дистанційну ПТ можна призначати також при метастазуванні в кістки чи мозок [110, 111].

Значення цитотоксичної хіміотерапії (ХТ) та експериментальних методів лікування. Цитотоксична ХТ не відіграє жодної ролі у веденні хворих на папілярний чи фолікулярний РЩЗ. Її застосування чітко обмежено хворими з прогресуючим перебігом захворювання, який не піддається хірургічному лікуванню, радіоїодотерапії або іншим методам лікування. Відповідь на таке лікування дуже слабка, в кращому разі вона становить 10–20% при монотерапії доксорубіцином чи при комбінації доксорубіцин+цисплатин. У будь-якому разі ефект є частковим, короткотривалим та без подовження виживаності [112–114]. Цікавим є той факт, що ступінь відповіді низькодиференційованих карцином ШЗ на ХТ при підвищеному рівні в сироватці крові ТSH (ендогенного чи екзогенного) зростає, проте ці дані потребують підтвердження в спеціальних дослідженнях [115].

Ефективність молекулярних спрямованих (таргетних) та антиангіогенних препаратів вивчається у проспективних контрольованих дослідженнях, і ці методи можуть виявитися перспективними для лікування таких хворих [116].

ЛІТЕРАТУРА (продовження)

63. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8: 737–44.
64. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002. — 34: 54–564.

65. **Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, et al.** Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; **88**: 1107–11.
66. **Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al.** Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; **150**: 105–12.
67. **Biondi B, Filetti S, Schlumberger M.** Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol* 2005; **1**: 32–40.
68. **Horne MK 3rd, Singh KK, Rosenfeld KG, et al.** Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; **89**: 4469–73.
69. **Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, et al.** Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 1st part: assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity. *Ann Bio Clin Paris* 1996; **54**: 337–42.
70. **Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, et al.** Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2nd part: physicochemical characterization and certification. *Ann Biol Clin Paris* 1996; **54**: 343–8.
71. **Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al.** Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 346–51.
72. **Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, et al.** Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; **85**: 175–8.
73. **Pacini F, Capezzone M, Elisei R, et al.** Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; **87**: 1499–501.
74. **Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al.** Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; **88**: 3668–73.
75. **Torlontano M, Attard M, Crocetti U, et al.** Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; **89**: 3402–7.
76. **Pacini F, Molinaro E, Lippi F, et al.** Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; **86**: 5686–90.
77. **Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, et al.** Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988; **29**: 1790–4.
78. **Pineda JD, Lee T, Ain K, et al.** Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995; **80**: 1488–92.
79. **Pacini F, Agate L, Elisei R, et al.** Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic 131I whole body scan: comparison of patients treated with high 131I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; **86**: 4092–7.
80. **Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al.** rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocrine-relat Cancer* 2005; **12**: 49–64.
81. **Haugen BR, Pacini F, Reinert C, et al.** A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; **84**: 3877–85.
82. **Driedger AA, Kotowycz N.** Two cases of thyroid carcinoma that were not stimulated by recombinant human thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; **89**: 585–90.
83. **Wang W, Macapinlac H, Larson SM, et al.** [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; **84**: 2291–302.
84. **Helal BO, Merlet P, Toubert ME, et al.** Clinical impact of 18F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001; **42**: 1464–9.
85. **Chin BB, Patel P, Cohade C, et al.** Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; **89**: 91–5.
86. **Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, et al.** The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2005; **115**: 237–43.
87. **Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al.** Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on FDG-PET scanning. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; **91**: 498–505.
88. **Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, et al.** Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2004; **151**: 539–48.
89. **Schlumberger M, Ricard M, Pacini F.** Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2000; **143**: 557–63.
90. **Mazzaferrri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al.** A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; **88**: 1433–41.
91. **Leeper RD.** The effect of 131 I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 1973; **36**: 1143–52.
92. **Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, et al.** Survival time and 'cure' in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med* 1982; **23**: 561–8.
93. **Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, et al.** Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; **86**: 1568–73.
94. **Pacini F, Cetani F, Miccoli P, et al.** Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg* 1994; **18**: 600–4.
95. **Pons F, Carrio I, Estorch M, et al.** Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987; **12**: 644–7.
96. **Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, et al.** Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; **84**: 912–6.
97. **Zetting G, Fueger BJ, Passler C, et al.** Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma – surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxford)* 2002; **56**: 377–82.
98. **Pittas AG, Adler M, Fazzari M, et al.** Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 2000; **10**: 261–8.
99. **Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al.** Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; **37**: 598–605.
100. **Marcocci C, Pacini F, Elisei R, et al.** Clinical and biological behaviour of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1989; **106**: 960.
101. **McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, et al.** Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003; **98**: 356–62.
102. **Mandel SJ, Mandel L.** Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003; **13**: 265–71.
103. **Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al.** Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005; **46**: 261–6.

104. **Ceccarelli C, Battisti P, Gasperi M, et al.** Radiation dose to the testes after ¹³¹I therapy for ablation of post-surgical thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1999; **40**: 1716–21.

105. **Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, et al.** Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 1994; **35**: 1418–22.

106. **Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, et al.** Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996; **37**: 606–12.

107. **Ceccarelli C, Benicivelli W, Morciano D, et al.** ¹³¹I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; **86**: 3512–5.

108. **Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al.** Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; **89**: 1638–44.

109. **de Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, et al.** Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997; **75**: 734–9.

110. **Ford D, Giridharan S, McConkey C, et al.** External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (Royal College of Radiology)* 2003; **15**: 357–541.

111. **Mazzarotto R, Cesaro MG, Lora O, et al.** The role of external beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Biomed Pharmacother* 2000; **54**: 345–9.

112. **Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, et al.** Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori* 1990; **76**: 480–3.

113. **Pacini F, Vitti P, Martino E, et al.** Treatment of refractory thyroid cancer with adriamycin. *Drugs Under Experim Clin Res* 1984; **10**: 911–6.

114. **Haugen BR.** Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Sem Surg Oncol* 1999; **16**: 34–41.

115. **Santini F, Bottici V, Elisei R, et al.** Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; **87**: 4160–5.

116. **Braga-Brasaria M, Ringel MD.** Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; **88**: 1947–60.

*Частина I Європейського консенсусу надрукована в:
Онкологія 2010; 12 (2 (44)): 199–205.*