

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»

**РАДІОЙОДОТЕРАПІЯ ПРИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОМУ РАКУ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Солодяннікова Оксана Іванівна	завідувач науково-дослідного відділення ядерної медицини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Богданович Людмила Ігорівна	лікар-ординатор з радіонуклідної діагностики комунального некомерційного підприємства «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр Одеської обласної ради» (за згодою);
Боднар Микола Романович	завідувач відділення радіонуклідної діагностики та лікування комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» (за згодою)
Даниленко Вікторія Вікторівна	лікар з радіонуклідної діагностики державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Джужа Дмитро Олександрович	старший науковий співробітник державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Іванченко Олександр Іванович	завідувач відділення радіонуклідної діагностики та терапії комунального некомерційного підприємства «Обласний клінічний онкологічний центр Кіровоградської обласної ради» (за згодою);
Полякова Ніна Іванівна	завідувач відділення відкритих ізотопів комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);
Савченко Антоніна Степанівна	лікар з радіонуклідної діагностики відділення ядерної медицини державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (за згодою);

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	заступник директора Департементу-начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
----------------------------	--

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру

медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом:

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Король Павло Олександрович	завідувач кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор мед.наук, професор;
Ткаченко Михайло Миколайович	завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, доктор мед.наук, професор;
Олійніченко Олена Геннадіївна	завідувачка ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр».

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови.....	2
Список скорочень	6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	7
Вступ.....	9
Дії	10
Рекомендація для FNA.....	Ошибка! Закладка не определена.
Список пунктів	10
Пункт 1 Відбір вузлів щитоподібної залози, які підлягають цитологічному дослідженню	11
Пункт 2 Коли за результатами цитології показана операція на щитоподібній залозі?	15
Пункт 3 Яка роль передопераційного визначення стадії з діагностичною візуалізацією та лабораторними дослідженнями?	19
Пункт 4 Коли показана тиреоїдектомія, яку стратегію слід виконати: тотальну чи гемітиреоїдектомію?	21
Пункт 5 Відсутність втручання при папілярній мікрокарциномі щитоподібної залози.....	22
Пункт 6 Показання до завершення тиреоїдектомії після гемітиреоїдектомії... ..	22
Пункт 7: Роль центральної та латеральної дисекції шиї у лікуванні ДРЩЗ.....	23
Пункт 8 Необхідність повного гістологічного та цитологічного висновку	24
Пункт 9 Післяопераційна абляція щитоподібної залози радіоактивним йодом: рутинні чи вибіркові показання	27
Пункт 10 Підготовка до абляції щитоподібної залози та вибір найбільш відповідної активності	28
Пункт 11 Інформування пацієнта, який лікується радіоїодом, про заходи безпеки	31
Пункт 12 Спостереження після первинного лікування (хірургія та радіоїод): коли і як	33
Пункт 13 Стратифікація ризику, що включає відповідь на початкове лікування	34
Пункт 14 Спостереження за пацієнтами з повною відповіддю на початкову терапію	37
Пункт 15 Спостереження за пацієнтами з персистуючим структурним захворюванням або біохімічним захворюванням	38
Пункт 16 Спостереження за пацієнтами, які отримували гемітиреоїдектомію	39

Пункт 17 Чи є показання до рЛТТГ при підготовці пацієнтів, які проходять терапію радіоактивним йодом з приводу метастатичного захворювання?	41
Пункт 18 Лікування радіойодом метастатичного захворювання: стандартні дози проти дозиметрії, максимальна кумулятивна активність, частота курсів лікування.....	43
Пункт 19 «Емпіричне» лікування з радіоактивним йодом у пацієнтів з ТГ-позитивним/діагностичним СВТ-негативним показником: все таки показаний?	45
Пункт 20 Побічні ефекти радіойодтерапії.....	46
Пункт 21 Визначення ¹³¹ I рефрактерної хвороби	49
Пункт 22 Яка роль системної терапії (інгібітори кінази, традиційна хіміотерапія) у лікуванні метастатичного ДРЩЗ?»	50
Пункт 23 Терапія L-тироксином після тотальної тиреоїдектомії або гемитиреоїдектомії.....	51
Пункт 24 Правові питання лікування раку щитоподібної залози	54
<i>Показання до післяопераційної радіойодтерапії при диференційованому раку щитоподібної залози</i>	<i>56</i>
Рекомендація: 1 Стратифікація факторів ризику для оцінки необхідності застосування післяопераційного радіоактивного йоду.	56
Рекомендація: 2 Застосування терапії ¹³¹ I в якості ад'ювантної терапії	59
Рекомендація 3 радіойодтерапія у категорії середнього ризику.....	59
Рекомендація 4 Радіойодтерапія у пацієнтів з низьким ризиком	60
Рекомендація 6 Активність ¹³¹ I, яку слід використовувати для післяопераційної абляції залишків щитоподібної залози	63
Рекомендація 7 Чи потрібно виконувати діагностичне сканування перед радіойодтерапією?.....	65
Рекомендація 8: Чи потрібна дієта з низьким вмістом йоду перед введенням радіойодтерапії	66
Висновки	67
Додаток 1: Форма звітності на пухлини щитоподібної залози.....	68
Список літератури	72
<i>Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies.....</i>	<i>72</i>
<i>2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?.....</i>	<i>77</i>

Список скорочень

АТ ТГ	–	антитіла до тиреоглобуліну
АТА	–	Американська тиреоїдна асоціація
ВГЩЗ	–	відміна гормонів щитоподібної залози
ВКВ	–	висококлітинний варіант
ДРЩЗ	–	диференційований рак щитоподібної залози
ДСВ	–	дифузно-скерозуючий варіант
ІТК	–	інгібітори тирозинкінази
КТ	–	комп'ютерна томографія
МТА	–	максимально переносимої активності
ПЕТ/КТ	–	позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія
ПМКЩЗ	–	папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози
рлТТГ	–	рекомбінантний людський тиреотропін-альфа
СВТ	–	сканування всього тіла
ТАПБ (Ц)	–	тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія (цитологія)
ТГ	–	тиреоглобулін
ТТГ	–	тиреотропний гормон
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ЦДШ	–	центральна дисекція шиї
131-I	–	радіоактивний 131-йод
18F-ФДГ	–	18F-фтордезоксиглюкоза
AIFA	–	Італійське агентство з лікарських засобів
AIMN	–	Італійська асоціація ядерної медицини та молекулярної візуалізації
AIT	–	Італійська тиреоїдна асоціація
AME	–	Асоціація медичної ендокринології
L-T3	–	трийодтиронін загальний
L-T4	–	левотироксин
MPT	–	магнітно-резонансна томографія
N0b	–	відсутність рентгенологічних або клінічних ознак метастазування в локорегіонарних лімфатичних вузлах.
NIS	–	експресія симпортера йодиду натрію
SIAPEC	–	Італійське товариство патологічної анатомії та діагностичної цитології
SIE	–	Італійське товариство ендокринології
SIUEC	–	Італійське товариство уніфікованої ендокринної хірургії
SPM	–	другого первинного злоякісного новоутворення second primary malignan

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за №2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі **«Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies, 2018»**, що обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з раком щитоподібної залози і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

При створенні даної КН було використано в якості синтезу інформацію з документа **«2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?»**

Усі документи, які були розглянуті при створенні даної КН, оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Адаптація клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальних Настанов коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Відповідно до 7 статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» нові методи профілактики, діагностики, лікування та лікарські засоби, які знаходяться на розгляді в установленому порядку, але ще не допущені до застосування, незареєстровані лікарські засоби можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування хворого або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші.

Клінічна настанова має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Клінічна настанова не відмінняє індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я

«Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies, 2018

Вступ

Хоча рак фолікулярного епітелію щитоподібної залози не часто зустрічається серед злоякісних новоутворень людини (<1%), він є найпоширенішим раком ендокринної системи, на який припадає близько 5% вузлів щитоподібної залози. Останні дуже часто трапляються у загальній популяції, і відповідно до методу виявлення та віку суб'єкта, їх поширеність може наближатися до 20-50% у загальній популяції, що є щоденним викликом у ендокринологічних клініках. Останніми десятиліттями диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ), головним чином папілярний, став найбільш стрімко поширеним раком людини у всьому світі. Очікується, що до 2020 року рак щитоподібної залози стане другим за частотою раком у жінок.

Коментар робочої групи: За даними Національного канцер-реєстру України рак щитоподібної залози і сьогодні відмічається тенденція до зростання. Станом на 2023 рік за даними Канцер-реєстру України приріст захворюваності на диференційований рак щитоподібної залози склав 3,27 %, тобто порівняно з 2022 роком (13,1%) - складає 16,4 %, тобто відмічається зростання захворюваності.

Вважається, що збільшення загалом пов'язане з ефектом скринінгу після впровадження ультразвукового дослідження (УЗД) ший в щоденну практику, що виконується для захворювань щитоподібної залози, а також для інших не пов'язаних станів.

Коментар робочої групи: в Україні скринінг запроваджений у рутинну практику після аварії на ЧАЕС.

Дійсно, переважна більшість випадків раку щитоподібної залози, виявлених сьогодні, складається з виявлення непальпабельних невеликих пухлин, які не були розпізнані в попередні роки. З іншого боку, рівень смертності від раку, здається, не зростає, хоча цей аспект все ще є суперечливим. Виходячи з цього міркування, настав час адаптувати діагностичні та терапевтичні стратегії для вузлів щитоподібної залози та раку відповідно до індивідуального ризику рецидиву або смерті. Лікування захворювання потребує мультидисциплінарного підходу, включаючи ендокринологію, ядерну медицину, онкологію, ендокринну хірургію, патологоанатомію та лікарів загальної практики-сімейної медицини, не завжди обладнаних відповідними службами (такими як спеціалізовані центри, загальні лікарні та регіональні центри). За останні роки діагностичні та лікувальні засоби значно удосконалилися, що дозволяє проводити менш інвазивні та комфортні процедури для пацієнтів. Загалом ці міркування диктують необхідність застосування більш ефективних, менш інвазивних і

менш дорогих процедур, здатних гарантувати найкраще лікування та найкращу якість життя при хворобі, яка, хоча й має низьку смертність, потребує спостереження впродовж усього життя.

Де кілька країн розробили власні рекомендації або консенсусні звіти, засновані на консолідованому досвіді та культурних традиціях країни. Тим не менш, вони відрізняються в кількох, часом важливих аспектах. Дотримуючись духу конкретної культурної та наукової інтеграції між різними учасниками, цей документ був реалізований та схвалений шістьма науковими товариствами, які мають право лікувати хворих на рак щитоподібної залози: Італійською тиреоїдною асоціацією (AIT), Асоціацією медичної ендокринології (AME), Італійським товариством ендокринології (SIE), Італійською асоціацією ядерної медицини та молекулярної візуалізації (AIMN), Італійським товариством уніфікованої ендокринної хірургії (SIUEC) та Італійським товариством патологічної анатомії та діагностичної цитології (SIAPEC).

Цей текст не призначений для представлення класичних настанов, а скоріше є збіркою практичних тверджень щодо вибраних відповідних питань у лікуванні вузлів щитоподібної залози та раку, заснованих на адаптації поточних настанов (головним чином, настанов Американської тиреоїдної асоціації (ATA)) [1] відповідно до умов в Італії та експертної думки міждисциплінарної групи.

Дії

Для реалізації консенсусу кожне з шести Товариств відібрало із загальної кількості своїх експертів 21 експерта, включаючи одного координатора. Вони зустрілися на спеціальній зустрічі, яка відбулася в Пізі в травні 2016 року, де були визначені відповідні діагностичні та терапевтичні питання, які необхідно охопити. Кожен пункт було приписано двом членам групи, які написали перший проект заяви, а потім обговорювали його на періодичних пленарних телеконференціях, доки не було досягнуто згоди. Група знову зібралася на зустріч, яка відбулася в Папській академії наук держави Ватикан, 15-16 вересня 2017 року для остаточного консенсусу. Експертам було рекомендовано ґрунтувати свої заяви на клінічних і наукових доказах, якщо вони доступні в поточній літературі, а також на власному особистому досвіді.

Список пунктів

Пункт 1. Відбір вузлів щитоподібної залози, які підлягають цитологічному дослідженню.

Пункт 2. Коли за результатами цитології показана операція на щитоподібній залозі?

Пункт 3. Яка роль передопераційного визначення стадії з діагностичною візуалізацією та лабораторними дослідженнями?

Пункт 4. Яку стратегію слід обрати коли показне хірургічне лікування: тиреоїдектомію чи гемітиреоїдектомію?

- Пункт 5. Коли не потрібно втручання при папілярній мікрокарциномі щитоподібної залози.
- Пункт 6. Показання до завершеної тиреоїдектомії після гемітиреоїдектомії.
- Пункт 7. Роль центральної та бічної дисекції шиї в лікуванні (ДРЦЗ).
- Пункт 8. Необхідність повного гістологічного та цитологічного висновку.
- Пункт 9. Післяопераційна абляція щитоподібної залози радіоактивним йодом: рутинні або вибіркові показання.
- Пункт 10. Підготовка до абляції щитоподібної залози та вибір найбільш відповідної активності.
- Пункт 11. Інформування хворого, який лікується радіоактивним йодом, про заходи безпеки.
- Пункт 12. Спостереження після первинного лікування (хірургія та радіойод): коли і як.
- Пункт 13. Стратифікація ризику, що включає відповідь на початкове лікування.
- Пункт 14. Спостереження за пацієнтами з чудовою відповіддю на початкову терапію.
- Пункт 15. Спостереження за пацієнтами зі персистуючим структурним захворюванням або біохімічним рецидивом.
- Пункт 16. Диспансерне спостереження за хворими, яким була проведена гемітиреоїдектомія.
- Пункт 17. Чи є показання до рлТТГ при підготовці хворих, які проходять лікування радіоактивним йодом з приводу метастатичного захворювання?
- Пункт 18. Лікування радіоактивним йодом метастатичного захворювання: стандартні чи дозиметричні активності, максимальна кумулятивна активність та частота курсів лікування.
- Пункт 19. «Емпіричне» лікування радіоактивним йодом у пацієнтів з ТГ-позитивним/СВТ-негативним захворюванням: все ще є показанням?
- Пункт 20. Побічні явища радіойодтерапії.
- Пункт 21. Визначення захворювання, рефрактерного до ^{131}I .
- Пункт 22. Яка роль системної терапії (інгібіторів кінази та традиційної хіміотерапії) у лікуванні метастатичного ДРЦЗ?
- Пункт 23. Терапія L-T4 після тотальної тиреоїдектомії або гемітиреоїдектомії.
- Пункт 24. Правові питання лікування раку щитоподібної залози.

Пункт 1 Вибір вузлів щитоподібної залози, які підлягають цитологічному дослідженню

Рекомендаційна заява

У звітах про УЗД щитоподібної залози слід надати переконливу оцінку, яка стратифікує вузли щитоподібної залози на основі ризику злоякісності, відповідно до наступного ультразвукового рейтингу ризику злоякісності:

Клас 1. Ураження щитоподібної залози низького ризику:

- Чисто кістозні вузли практично не несуть ризику.

- Переважно кістозні (>80%) вузлики з реверберуючими артефактами мають дуже низький ризик (<1%).
- Губчасті, ізоехогенні або гіперехогенні вузлики, не пов'язані з підозрілими результатами УЗД (очікуваний ризик злоякісності, близько 1%).

Клас 2. Ураження щитоподібної залози середнього ризику: Злегка гіпо- або ізоехогенні вузлики овально-округлої форми з гладкими або нечітко окресленими краями. Можуть бути присутніми: інтранодулярна васкуляризація, макро- або безперервна кальцифікація обідка, підвищена жорсткість при еластографії або гіперехогенні ділянки невизначеного значення (очікуваний ризик злоякісності, 5-15%).

Клас 3. Ураження щитоподібної залози високого ризику: Вузли з принаймні одним із підозрілих ознак: виражена гіпоехогенність, спікулоподібні або мікролобулярні краї, мікрокальцифікати, висота вузла перевищує ширину, екстратиреоїдний ріст або лімфаденопатія (очікуваний ризик злоякісності 50-90%, залежно від наявності одного або кількох підозрілих знахідок).

Рекомендація для ТАПБ

Ураження щитоподібної залози низького УЗД (клас 1)

- ТАПБ під контролем УЗД рекомендовано для вузликів діаметром >20мм, лише якщо вони є симптоматичними, збільшуються в розмірі, пов'язані з факторами високого ризику, або перед хірургічним втручанням чи місцевою черезшкірною терапією.
- Гіперфункціонуючі вузли щитоподібної залози: ТАПБ зазвичай не рекомендується.

Ураження щитоподібної залози середнього УЗ ризику (клас 2)

- ТАПБ під контролем УЗД рекомендовано для вузликів >20мм. Для невеликих вузликів показано клінічне спостереження.

Ураження щитоподібної залози високого УЗ ризику (клас 3)

- Діаметр 5-9мм: відбір зразків тонкоголковою аспіраційною пункційною біопсією (ТАПБ) під контролем УЗД або моніторинг УЗД на основі клінічних умов і переваг пацієнта. ТАПБ під контролем УЗД рекомендовано для субкапсулярних, задніх або паратрахеальних уражень або у разі підозрілих лімфатичних вузлів, екстратиреоїдного поширення, клінічних факторів ризику раку щитоподібної залози.
- Діаметр >10мм: рекомендовано ТАПБ, під контролем УЗД.

Коментар робочої групи: Більш вживана в Україні класифікація ACR TI-RADS – це система звітності про вузли щитоподібної залози при ультразвуковому дослідженні, запропонована Американським коледжем радіології (ACR). Джерело: *Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee.*

Ураження щитоподібної залози: низького УЗД (клас 1)- відповідає ACR TI-RADS 1-2 (рівень ризику раку не більше 2%); середнього УЗД ризику (клас 2) - відповідає ACR TI-RADS 3 (рівень ризику раку не більше 5%); високого УЗД ризику (клас 3) - відповідає ACR TI-RADS 4 (рівень ризику раку 5-20%) та ACR TI-RADS 5 (рівень ризику раку понад 20%)

Опис рекомендації

У наш час більшість вузлів щитоподібної залози виявляються випадково у еутиреоїдних суб'єктів і не пов'язані з клінічними симптомами. Таким чином, головним завданням їх лікування є виключення меншості випадків (близько 5%), які відповідають злоякісному ураженню. УЗД щитоподібної залози, клінічні особливості та вік пацієнта є основою для вибору вузлів щитоподібної залози, які заслуговують на тонкоіглову аспіраційну пункційну біопсію під контролем УЗД [1]. Сцинтиграфія щитоподібної залози зазвичай не потрібна і її слід виконувати лише пацієнтам із низьким рівнем тиреотропного гормону (ТТГ), щоб продемонструвати потенційні зони функціональної автономності, хоча в спорадичних випадках автономія щитоподібної залози може бути присутня навіть при низьких референтних значеннях ТТГ, особливо при багатовузловому зобі. Наразі УЗД є більш актуальними, ніж розмір вузлика, для визначення ризику раку та сили показань до ТАПБ.

Проте при виборі вузлів для ТАПБ під контролем УЗД слід враховувати правильний баланс між ризиком помилки діагнозу раку низького ризику та ризиком широкомасштабного використання невідповідних інвазивних процедур.

Вища ймовірність злоякісності пов'язана з такими ознаками: висота вузла перевищує ширину, мікрокальцифікати, нерівні краї та виражена гіпоехогенність. Солідна структура вузла, інтранодулярні судинні сигнали та помірна гіпоехогенність мають меншу прогностичну цінність. Як і в частині карцином щитоподібної залози, ознаки УЗД, що вказують на злоякісність, відсутні, а відсутність явно підозрілих ознак не є діагностичним для доброякісного ураження.

Розмір і кількість

Об'єм вузлика не є прогностичним фактором злоякісності, навіть якщо ризик раку та потенційно більш прогресуючої хвороби дещо вищий у вузликів розміром >4 см. Таким чином, невеликі підозрілі вузлики (< 10мм) можуть бути розглянуті як для ТАПБ під контролем УЗД, так і для подальшого УЗД, тоді як випадкові ураження щитоподібної залози діаметром <5мм слід спостерігати з плином часу.

Збільшення об'єму не є ознакою злоякісності. Швидке зростання спостерігається лише у нечастих високоагресивних пухлинах і переважно пов'язане з підозрілими результатами УЗД.

Для подальшого спостереження слід використовувати оцінку об'єму вузла за формулою еліпсоїда (подовжній діаметр × поперечний діаметр ×

передньо-задній діаметр $\times \pi/6$). Збільшення двох діаметрів на 20% або збільшення на 50% об'єму слід використовувати як мінімальний поріг для значного зростання вузликів.

Структура і ехогенність

Більшість карцином візуалізуються як гіпоехогенні солідні утворення, але близько половини доброякісних вузлів щитоподібної залози мають подібний вигляд. Тому помірна гіпоехогенність є чутливим, але поганим специфічним предиктором злоякісності. Виражена гіпоехогенність є дуже підозрілою знахідкою.

Переважаючі кістозні вузли щитоподібної залози майже ніколи не бувають злоякісними, хоча повідомлялося про окремі випадки.

Ізо- або гіперехогенні ураження щитоподібної залози, що характеризуються агрегацією множинних мікрокістозних компонентів, які складають понад 50% об'єму («губчасті вузлики»), майже завжди є доброякісними.

Краї та форма

Більшість доброякісних утворень щитоподібної залози мають правильний круглий або овальний профіль. Більш витягнута вертикально форма та наявність нечітких країв заслуговують на увагу, тоді як неправильні, шпичасті або часточкові контури є дуже специфічними ознаками злоякісності.

Правильний гіпоехогенний ореол (хало) є типовою знахідкою для доброякісних вузликів, тоді як товстий, неправильний або неповний гіпоехогенний ореол внаслідок запальних або некротичних змін може спостерігатися при диференційованій карциномі щитоподібної залози.

Кальцинати

Мікрокальцифікати виявляються як гіперехогенні вогнища розміром <1 мм без акустичної тіні (за винятком кластерних). Специфічність щодо малігнізації істинних мікрокальцифікатів підвищена, але, на жаль, їх чутливість досить низька. Внутрішньовузлові гіперехогенні вогнища, які точно не пов'язані з мікрокальцифікаціями, слід реєструвати як «гіперехогенні ділянки невизначеного значення», щоб запобігти неналежному підвищенню ризику РТС.

Макрокальцифікація зазвичай є результатом регресивних змін, але її слід розглядати як потенційний фактор ризику.

Периферичні («обідкові») кальцифікати іноді виявляються при вузловому зобі. Порушення структури яєчної шкаралупи внаслідок екструзивного росту гіпоехогенної тканини може вказувати на злоякісність.

Васкуляризація

Кольорове та енергетичне доплерівське дослідження вузлів щитоподібної залози надає лише додаткові дані. Злоякісні ураження (головним чином, фолікулярна карцинома щитоподібної залози) можуть демонструвати

насичену інтранодулярну картину, але ця знахідка може бути присутня і в доброякісних вузлах. У більшості доброякісних вузликів спостерігається слабка васкуляризація, але папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози (ПМКЩЗ) також може проявлятися як аваскулярне ураження.

Еластографія

Жорсткість вузлів щитоподібної залози під час подачі імпульсу УЗ-датчиком має хорошу чутливість до карциноми щитоподібної залози з високою негативною прогностичною цінністю. Еластографія може бути додатковим діагностичним інструментом, який використовується в деяких центрах, але поточні дані не дозволяють рекомендувати її використання в рутинній практиці.

Подальші підозрілі висновки УЗД

Розростання вузлів щитоподібної залози за межі капсули та інфільтрація трахеї або поворотних гортанних нервів є нечастими, але загрозливими ознаками, які вимагають цитологічної оцінки.

Велику підозру викликають збільшені лімфовузли з кістозними змінами, мікрокальцифікатами, підвищеною ехогенністю (вигляд тканини щитоподібної залози). Округлий вигляд, хаотична гіперваскуляризація та відсутність воріт є менш специфічними УЗ ознаками злоякісності [2].

Пункт 2 Коли за результатами цитології показана операція на щитоподібній залозі?

Рекомендаційна заява

Недіагностичні вузлики (TIR 1)

- a) У солідних вузликах при УЗД рекомендується повторити ТАПБ. Для недіагностичних кістозних або переважно кістозних вузлах (TIR 1C) без підозрілих клінічних або УЗ ознак можна розглянути можливість подальшого клінічного та УЗД-спостереження.
- b) Розгляньте можливість проведення діагностичної операції для солідних вузлів, які постійно не діагностуються, якщо є підозрілі клінічні та ультразвукові ознаки, а розмір перевищує 1 см.

Доброякісні вузлики (TIR 2)

- a) Більшість вузликів TIR 2 не потребують лікування.
- b) Хірургічне втручання рекомендовано при наявності компресійних симптомів.
- c) Переважним обсягом хірургічної резекції при доброякісному одновузловому зобі є гемитиреоїдектомія, а при двосторонньому багатовузловому зобі – тотальна тиреоїдектомія.

Невизначені вузли низького ризику (TIR 3A)

- a) Рекомендуємо повторити ТАПБ та консультацію досвідченого цитопатолога.

- b) Розгляньте консервативне лікування у випадку сприятливих клінічних та ультразвукових критеріїв, тоді як гемітиреоїдектомія щитоподібної залози може бути розглянута в інших випадках. Тотальну тиреоїдектомію можна розглянути залежно від клінічних умов, наявності контралатеральних вузлів і переваг пацієнта.

Невизначені ураження високого ризику (TIR 3B)

- a) Переважно рекомендовано хірургічне втручання.
- b) Рекомендується гемітиреоїдектомія щитоподібної залози. Тотальну тиреоїдектомію можна виконати залежно від клінічної ситуації, наявності інших вузлів щитоподібної залози та переваг пацієнта.
- c) Розгляньте ретельне клінічне спостереження в меншості випадків зі сприятливими клінічними та УЗД ознаками після обговорення варіантів лікування з пацієнтом.
- d) Для категорій TIR3A і TIR3B мутаційний аналіз (принаймні генів BRAF і RAS), якщо доступний, має додаткову цінність для діагностики злоякісності, коли мутації виявлені.

Підозрілі вузлики (TIR 4)

- a) Переважно рекомендовано хірургічне втручання (див. TIR 5). У деяких випадках можна розглянути додаткові методи (молекулярна біологія) для кращої характеристики.

Злоякісні вузли (TIR 5)

- b) Рекомендовано хірургічне втручання. Обсяг хірургічного втручання в більшості випадків полягає в повній тиреоїдектомії, але гемітиреоїдектомія може бути розглянута для внутрішньотиреоїдних, односторонніх або множинних одnobічних невеликих вузликів.
- c) Після ретельного обговорення з пацієнтом можна розглянути ретельне спостереження без хірургічного втручання для окремих пацієнтів із низьким ризиком (див. «Пункт 5») з невеликими вузликами та слабкими суб'єктами середнього ризику. Обґрунтування цього твердження базується на дуже сприятливому результаті навіть без хірургічного втручання.
- d) Для анапластичної або медулярної карциноми щитоподібної залози, метастатичних уражень і первинної лімфоми щитоподібної залози рекомендується додаткове мультидисциплінарне діагностичне обстеження.

Коментар робочої групи: *недіагностичні вузлики (TIR 1) - відповідає аналогічній категорії в TBSRTC 2023 - Bethesda I; доброякісні вузлики (TIR 2) - відповідає аналогічній категорії в TBSRTC 2023 - Bethesda II; невизначені вузли низького ризику (TIR 3A) - відповідає аналогічній категорії в TBSRTC 2023 - Bethesda III (атипія невизначеного значення); невизначені ураження високого ризику (TIR 3B) - Відповідає категорії в TBSRTC 2023 - Bethesda IV*

(Фолікулярне новоутворення); Підозрілі вузлики (TIR 4) - Відповідає категорії в TBSRTC 2023 - Bethesda V (Підозріння на злоякісний); Злоякісні вузли (TIR 5) - Відповідає аналогічній категорії в TBSRTC 2023 - Bethesda VI (Злоякісний) ((The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)) <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2023.0141>

Опис рекомендації

Рішення про хірургічне втручання приймається насамперед на основі результатів цитологічного дослідження, а також на основі інших міркувань, таких як розмір вузла, вік пацієнта та наявність супутніх захворювань. У цьому консенсусі дотримується італійська класифікація цитології [3], яка поділяє TIR 3 на дві категорії TIR 3A та TIR 3B з різними ризиками злоякісності, подібно до підрозділу AUS/FLUS-FN/SFN Bethesda [4] і до Thy 3 "a" і "f" систем Британської тиреоїдної асоціації [5]. Проте, на відміну від цих двох систем відліку, в італійській класифікації категорія TIR 3B включає ті випадки з «легкою/вогнищевою ядерною атипією», які мають вищий ризик злоякісності.

Недіагностичні вузлики (TIR 1)

Недіагностичні зразки ТАПБ часто є результатом кістозних (TIR 1C) або змішаних вузликів, які переважно є доброякісними. Однак солідні вузли іноді дають неодноразово недіагностичні результати за допомогою ТАПБ. Ці вузлики слід розглянути для хірургічного втручання за наявності клінічних або УЗД підозрілих результатів або у випадку зростання (>20% у 2 вимірах). Розгляньте можливість трепан-біопсії в досвідчених центрах.

Доброякісні вузлики (TIR 2)

Більшість вузликів з доброякісною цитологією не потребують лікування. Очікуваний ризик злоякісної пухлини становить менше 3%. Хірургічне втручання показано при вузлах великого розміру (>4см) у молодих пацієнтів і при наявності симптомів компресії. Хірургічне втручання також слід розглядати у випадку вузликів, у яких розвиваються підозрілі УЗД зміни або збільшуються в об'ємі та стають симптоматичними. Переважним обсягом резекції є гемитиреоїдектомія при доброякісному одновузловому зобі та тотальна тиреоїдектомія при двосторонньому багатовузловому зобі. Хірургічне втручання може розглядатися при доброякісних гіперфункціонуючих вузлах щитоподібної залози >3см, особливо у молодих пацієнтів. Місцеві методи лікування (лазерна або радіочастотна абляція) можуть бути розглянуті для окремих кістозних уражень або симптоматичних солідних вузликів без підозрілих клінічних та УЗД ознак. У цьому випадку слід отримати другу ТАПБ, підтверджуючу доброякісність вузла.

Невизначені ураження (TIR 3)

Лікування невизначених вузлів щитоподібної залози має ґрунтуватися не лише на їх цитологічній підкласифікації, а й на клінічних даних, результатах УЗД та, можливо, мутаційному аналізі. Однак використання молекулярних

тестів все ще є дорогим і повинно бути обмежено спеціалізованими центрами для окремих пацієнтів. У веденні цих випадків рекомендується міждисциплінарна консультація, а діагностичні та терапевтичні варіанти слід обговорити з пацієнтом.

1. Невизначені ураження низького ризику (TIR 3A)

Очікуваний ризик малігнізації становить 5-15%. Переважно ретельне спостереження пропонується як пріоритетний варіант. Консервативне лікування підтримується сприятливими клінічними критеріями, заснованими на особистому та сімейному анамнезі та невеликому розмірі ураження, але найважливішим фактором у прийнятті рішення є УЗ ознаки низького ризику. Рекомендується повторна перевірка ТАПБ, перевірена досвідченим цитопатологом, але все ще може не дати вичерпної інформації. Пацієнти з підозрілими клінічними або УЗ результатами слід виконувати переважно гемітиреоїдектомію. Тотальну тиреоїдектомію можна розглянути залежно від клінічних умов, наявності контралатеральних вузлів і переваг пацієнта.

2. Невизначені ураження високого ризику (TIR 3B)

Очікуваний ризик малігнізації становить 15-30%. Повторне проведення ТАПБ вузлів, класифікованих як фолікулярне новоутворення, зазвичай не рекомендується, оскільки воно не надає додаткової інформації для лікування. Переважно слід проводити хірургічне висічення вогнища з гістологічним дослідженням. У пацієнтів із сприятливими клінічними та УЗ ознаками можна розглянути ретельне клінічне спостереження без негайної діагностичної операції.

Пацієнтам переважно виконують гемітиреоїдектомію. Заморожені зрізи зазвичай не рекомендуються, але можуть бути корисними для зниження ризику подальшої повної тиреоїдектомії в сценарії діагностики раку. Тотальну тиреоїдектомію можна виконати на основі клінічних умов, наявності контралатеральних вузлів щитоподібної залози та переваг пацієнта.

Підозрілі вузлики (TIR 4)

Рівень гістологічно підтверджених злоякісних новоутворень у цих випадках становить приблизно 60-75%, папілярна карцинома є найчастішим гістологічним типом. Показання до операції досить схожі з вузлами при цитології TIR 5.

Злоякісні вузли (TIR 5)

До цієї категорії належать випадки з остаточним цитологічним діагнозом злоякісного новоутворення. Цитологічний діагноз TIR 5 становить 2,7-5% ТАПБ, з ризиком малігнізації понад 98%. Варіанти лікування слід обговорити з пацієнтом. Слід рекомендувати хірургічне видалення та обговорювати можливі ускладнення. Хірургічне втручання та його обсяг слід планувати відповідно до клінічних умов і результатів візуалізації. При великих пухлинах з доопераційними ознаками місцевих метастазів показана тотальна

тиреоїдектомія та видалення лімфатичних вузлів. Для пацієнтів із раком щитоподібної залози >1 і <4 см без екстратиреоїдного поширення або клінічних ознак метастазів у лімфатичних вузлах, початковою хірургічною процедурою може бути тотальна тиреоїдектомія або гемітиреоїдектомія, залежно від бажання спеціаліста та пацієнта виконати післяопераційну абляцію радіойодом. Ретельне клінічне спостереження може бути запропоновано пацієнтам із пухлинами дуже низького ризику (папілярні мікрокарциноми без клінічних ознак екстратиреоїдного поширення або метастазів) і літнім пацієнтам із випадково виявленим папілярним раком, які мають високий хірургічний ризик і не мають ознак екстратиреоїдного поширення.

Пункт 3 Яка роль передопераційного визначення стадії з діагностичною візуалізацією та лабораторними дослідженнями?

Рекомендаційна заява

- a) Точне передопераційне визначення стадії ДРЩЗ базується на УЗД ший і для всіх пацієнтів є обов'язковим проведення найбільш відповідного хірургічного лікування.
- b) Підозрілі лімфатичні вузли ший слід передати на ТАПБ (Ц) разом із визначенням тиреоглобуліну (ТГ) в змиві з голки (ТАПБ-ТГ).
- c) Пацієнтам із УЗД та/або клінічними ознаками/підозрою на локально поширену карциному щитоподібної залози рекомендуються поперечні візуалізаційні дослідження (наприклад, комп'ютерна томографія (КТ) та/або магнітно-резонансна томографія (МРТ)) для точного планування хірургічного втручання.
- d) Звичайне вимірювання ТГ/АТ ТГ перед операцією не рекомендується.
- e) Перед операцією рекомендується вимірювання рівня кальцитоніну в сироватці.

Опис рекомендації

Метастази в лімфатичних вузлах трапляються досить часто у пацієнтів з ДРЩЗ; отже, клінічне визначення стадії має стратегічну роль для оптимізації хірургічного лікування [1, 5-8]. Крім того, у пацієнтів із клінічно низьким ризиком ДРЩЗ інформація, отримана за допомогою доопераційного визначення стадії, може мати вирішальне значення для визначення найбільш прийняттого варіанту лікування, який може включати активне спостереження, а також консервативне хірургічне втручання (тобто гемітиреоїдектомію) або повну тиреоїдектомію з або без центральної дисекції ший.

УЗД є більш чутливим методом візуалізації для обстеження щитоподібної залози, а також шийних лімфатичних вузлів, тому відіграє ключову роль у передопераційній стадії пацієнтів, кандидатів на хірургічне лікування ДРЩЗ. УЗД при виявленні мінімального екстратиреоїдного поширення пухлини, а також мікроскопічних неопластичних вогнищ є менш оптимальним. Крім того, чутливість УЗД у виявленні метастазів у лімфатичних вузлах у центральному колекторі перед тиреоїдектомією досить низька. Незважаючи на

ці обмеження, визначення стадії захворювання на основі УЗД має надавати таку інформацію:

- розташування та розмір первинної пухлини та підозрілих лімфатичних вузлів;
- ознаки мультифокальності/білатеральності пухлини та екстратиреоїдного поширення;
- інші утворення на шийі та серйозні судинні аномалії.

Перераховані вище УЗД-ознаки та картини, які свідчать про злоякісність лімфатичних вузлів шийі, не мають абсолютної специфічності. Вимірювання тиреоглобуліну в промивній рідині з голки (ТАПБ-ТГ) є цінною діагностичною допомогою, що знижує ризик недіагностичних результатів через цитологічні зразки низької якості. Рівні ТАПБ-ТГ у метастатичних лімфатичних вузлах щитоподібної залози зазвичай надзвичайно високі (>500-1000нг/мл) і дозволяють поставити чіткий діагноз; незважаючи на це, результати ТАПБ-ТГ завжди слід порівнювати з рівнями циркулюючого ТГ у сироватці крові. Переважно наявність сироваткових антитіл до ТГ не заважає вимірюванню ТАПБ-ТГ.

У меншості випадків ДРЦЗ може проявлятися ознаками та симптомами, що вказують на інвазію глибоких структур шийі та/або середостіння, що неможливо адекватно візуалізувати за допомогою УЗД шийі. Поперечне зображення шийі, середостіння та легенів необхідне в таких випадках:

- первинна пухлина та/або локорегіонарні метастази лише частково візуалізуються при УЗД шийі;
- зміни голосу, дисфагія, задишка або інші симптоми розширення середостіння;
- пальпабельні та тверді утворення на шийі, які швидко збільшуються.

При комп'ютерній томографії з йодовмісної контрастною речовиною потрібен інтервал в 1 місяць між КТ та введенням радіоактивного ¹³¹йод (¹³¹I). Пацієнтам із ознаками та симптомами, що вказують на інвазію пухлини в дихальні шляхи та/або травний тракт, слід пройти трахеобронхоскопію та/або езофагоскопію. Скринінг інших локалізацій віддалених метастазів не рекомендований на рутинній основі.

Вимірювання рівнів ТГ і АТ ТГ у сироватці перед тиреоїдектомією не дає жодної корисної інформації для встановлення стадії захворювання. Підвищення рівня ТГ у сироватці крові (якщо воно є) відображає розмір нормальної щитоподібної залози та вузла (вузлів) і функціональний статус щитоподібної залози, а не природу вузла (вузлів).

Вимірювання кальцитоніну сироватки корисно для виявлення медулярного раку щитоподібної залози. Не всі автори рекомендують вимірювати кальцитонін при всіх вузликах; таким чином, хорошим компромісом може бути прихильність вимірювання кальцитоніну принаймні у пацієнтів, яким проводять операцію з приводу підозріння на рак, або у пацієнтів з багатовузловим зобом.

Пункт 4 Коли показана тиреоїдектомія, яку стратегію слід виконати: тотальну чи гемітиреоїдектомію?

Рекомендаційна заява

- а) Гемітиреоїдектомія щитоподібної залози сама по собі є адекватним первинним хірургічним лікуванням для пацієнтів із підозрілим раком <1см, клінічно обмеженим однією часткою, без ознак екстратиреоїдного поширення або метастатичного ураження лімфатичних вузлів (N0b) або попереднього опромінення голови та ший.
- б) Тотальну тиреоїдектомію рекомендують при наявності принаймні одного з наступних параметрів: пацієнти з диференційованою карциномою щитоподібної залози >4см, однобічним або мультифокальним захворюванням, принаймні з одним із наступного: клінічно (або під час операції) виявлені метастази в шийних вузлах, значне екстратиреоїдне поширення або наявність віддалених метастазів.
- с) Пацієнтам з диференційованою карциномою щитоподібної залози >1 та <4см без клінічних (або інтраопераційних) ознак екстратиреоїдного поширення та метастазів у лімфатичних вузлах (N0b) тотальна тиреоїдектомія може бути кращою для можливості лікування радіоактивним йодом і підвищення точності спостереження або за бажанням пацієнта.

Опис рекомендації

Розширена тиреоїдектомія для пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози все ще є предметом дискусій. У багатьох рекомендаціях підтримується тотальна тиреоїдектомія як первинний варіант хірургічного лікування майже для всіх диференційованих карцином щитоподібної залози розміром понад 1см із ознаками вузлових або віддалених метастазів або без них. Цей підхід ґрунтувався на ретроспективних даних, які свідчать про те, що двостороння хірургічна процедура зменшить частоту рецидивів [9]. Останні дані продемонстрували, що у належним чином відібраних пацієнтів з низьким ризиком загальна виживаність і виживаність за певними причинами подібні після односторонньої або двосторонньої операції [10, 11].

Беручи до уваги нещодавні докази, пацієнти та хірурги повинні ретельно збалансувати відносні переваги та ризики тотальної тиреоїдектомії та гемітиреоїдектомії щитоподібної залози. Більшість цих видів раку не є агресивними і їх можна лікувати лише за допомогою односторонньої процедури, оскільки відсоток ускладнень для тотальної тиреоїдектомії не має значення, тоді як клінічне спостереження та можливість другого етапу хірургічного втручання можуть заспокоїти як хірурга, так і пацієнта щодо кінцевого результату. Цей вибір повинен включати досвід хірурга (тобто направлення до спеціалізованих хірургів щитоподібної залози) через зв'язок між центром хірургії щитоподібної залози і результатами для пацієнтів.

Пункт 5 Відсутність втручання при папілярній мікрокарциномі щитоподібної залози

Рекомендаційна заява

- а) Навіть якщо хірургічне втручання є лікуванням вибору, «негайне втручання» та активне спостереження можуть бути розглянуті для ПМКЩЗ із дуже низьким ризиком у таких умовах:
 1. пацієнти з високим хірургічним ризиком;
 2. пацієнти, які відмовляються від оперативного лікування;
 3. пацієнти, які бажають взяти участь у контрольованих клінічних випробуваннях.
- б) Рекомендується особисте прийняття рішення, а також точне обговорення з пацієнтом, щоб пояснити переваги та недоліки активного спостереження порівняно з хірургічним лікуванням.
- с) Рекомендується ретельна клінічна та цитологічна оцінка факторів ризику агресивної поведінки або рецидиву ПМКЩЗ. Повторна ультразвукова оцінка «шиї» після цитологічної підозри на ПМКЩЗ повинна бути першим кроком, який необхідно виконати, щоб виключити наявність підозрілих лімфатичних вузлів.

Опис рекомендації

ПМКЩЗ має відмінний прогноз і його природний перебіг демонструє дуже низьку прогресію [12]. Однак, оскільки меншість спостережуваних ПМКЩЗ з часом показала збільшення розміру пухлини або появу метастазів у лімфатичних вузлах, рекомендується тривале активне спостереження.

Клінічний анамнез пацієнта, фізикальне та ультразвукове обстеження та молекулярне дослідження не можуть реально відрізнити невелику підгрупу ПМКЩЗ із ризиком розвитку локальних або віддалених метастазів від більшості ПМКЩЗ, пов'язаних із індолентним перебігом.

У разі вибору «активного спостереження» ПМКЩЗ, УЗД ший слід повторювати кожні 6 місяців протягом перших 2 років і один раз на рік після цього: значне збільшення розміру вузлика або докази підозрілого лімфатичного вузла, якого не було під час попереднього контролю, є основною причиною для перегляду терапевтичної стратегії.

Фактори ризику агресивної поведінки та рецидиву ПМКЩЗ включають: попереднє опромінення ший; екстратиреоїдне поширення при УЗД; субкапсулярна або задня локалізація ПМКЩЗ; мультифокальна або двостороння пухлина; співіснування хвороби Грейвса; підозріле ураження лімфовузлів; агресивні цитологічні ознаки; і мутація BRAF (за наявності).

Пункт 6 Показання до завершення тиреоїдектомії після гемітиреоїдектомії

Рекомендаційна заява

- а) Завершена тиреоїдектомія показана тим пацієнтам, яким при первинному діагнозі диференційованого раку щитоподібної залози буде запропонована тотальна тиреоїдектомія як первинне хірургічне лікування.

- b) Завершена тиреоїдектомія є обов'язковою для диференційованої карциноми щитоподібної залози >4см або будь-якої диференційованої карциноми щитоподібної залози з екстратиреоїдним поширенням та/або з гістологічними ознаками метастазів у лімфатичних вузлах або агресивних варіантів.
- c) В інших випадках завершена тиреоїдектомія рутинно не показана, але остаточне рішення має бути прийняте на основі спеціально розробленої стратегії, яка передбачає ретельне обговорення з пацієнтом.

Завершена тиреоїдектомія не показана при кінцевому гістологічному заключенні неінвазивної фолікулярної неоплазії щитоподібної залози з папілярно-подібними ядерними ознаками (NIFT-P) [13].

Опис рекомендації

Оскільки диференційовані карциноми щитоподібної залози можна лікувати за допомогою гемітиреоїдектомії або тотальної тиреоїдектомії, завершена тиреоїдектомія не завжди потрібна.

Кожен випадок має вирішальне значення для зважування відносних переваг і недоліків гемітиреоїдектомії щитоподібної залози з завершеною тиреоїдектомією проти початкової тотальної тиреоїдектомії. Стратифікація групи ризику та післяопераційна оцінка з урахуванням ризику є обов'язковою. Мультидисциплінарна команда може вибрати терапію вибору, оцінюючи також уподобання пацієнта та можливості подальшого спостереження.

Хірургічні ризики двоетапної тиреоїдектомії подібні до ризиків тотальної тиреоїдектомії, але це вірно лише в спеціалізованих центрах [14]. Точність першої операції має вирішальне значення для мінімізації ризику повторної операції. Зокрема, повторна операція безпечніша за наявності нерозсіченої контрлатеральної частки щитоподібної залози, коли гемітиреоїдектомія щитоподібної залози виконувалась разом із перешийком щитоподібної залози. Тим не менш, докази паралічу нижнього гортанного нерва після гемітиреоїдектомії щитоподібної залози вимагають особливої обережності при прийнятті рішення про виконання завершеної тиреоїдектомії.

Пацієнти з пухлинами низького ризику повинні пройти обстеження для виявлення рецидиву залишкової залози. У досвідчених руках ультразвукове дослідження є інструментом вибору для спостереження за такими пацієнтами, що забезпечує адекватну точність діагностики. Таким чином, пацієнтам можна виконувати завершену тиреоїдектомію згодом, якщо це буде необхідно, уникаючи непотрібної операції та обмежуючи ризик післяопераційних ускладнень.

Пункт 7: Роль центральної та латеральної дисекції шиї у лікуванні ДРЦЗ

Рекомендаційна заява

- a) Профілактична центральна дисекція шиї (ЦДШ) рутинно не показана.
- b) ЦДШ підходить для пацієнтів з диференційованою карциномою щитоподібної залози за наявності клінічно уражених лімфатичних вузлів (cN1) або в центральному відділі, або в бічній частині шиї.

- c) Латеральна дисекція шиї підходить для пацієнтів з диференційованою карциномою щитоподібної залози за наявності метастатичних лімфатичних вузлів (cN1) у бічній частині шиї.
- d) Інтраопераційне рішення хірурга має вирішальне значення для прийняття рішення щодо виконання центральної дисекції шиї.

Опис рекомендації

Враховуючи високу частоту прихованих регіональних метастазів при папілярній карциномі щитоподібної залози (ПМКЩЗ), профілактичне ЦДШ було запропоновано як початкове лікування цих пухлин. Тим не менш, роль профілактичної ЦДШ в лікуванні раку щитоподібної залози залишається суперечливою [15-17].

Потенційні переваги включають:

- усунення можливого джерела рецидиву та попередження ускладнень ревізійної операції;
- підвищення точності визначення стадії захворювання для терапії радіоактивним йодом;
- підвищення точності спостереження за тиреоглобуліном і тривалого спостереження.

У той час як приховані метастази в лімфатичних вузлах досить поширені при РТС, ці окультні метастази переважно невеликі за розміром і кількістю, без екстранодального поширення, а середній ризик рецидиву становить лише 2% через 5 років. Порівнянність онкологічних результатів між пацієнтами, які пройшли профілактичну ЦДШ, і тими, кому її не проводили, підтвердили в'ялу біологічну поведінку субклінічного ураження лімфатичних вузлів [17]. Крім того, мета-аналіз, здається, показує, що наявність окультних метастазів в центральних л/вузлах не є значущим предиктором рецидиву, і профілактична ЦДШ не запропонувала покращеного місцевого контролю [18].

З іншого боку, слід враховувати, що ЦДШ підвищує ризик гіпаратиреозу та, з меншим ступенем доказів, паралічу рецидивуючого нерва в порівнянні з лише тотальною тиреоїдектомією.

У окремих пацієнтів можна запропонувати профілактичну іпсилатеральну центральну дисекцію шиї, включаючи преларингеальний, претрахеальний і паратрахеальний лімфатичні басейни з боку пухлини, із дослідженням заморожених зрізів [19].

Пункт 8 Необхідність повного гістологічного та цитологічного висновку

Рекомендаційна заява

1. Гістологія (див. Додаток 1):

- a. Зразок щитоподібної залози повинен точно описувати вагу (або вимірювання часток), характеристики вузла (вузлів) і наявного перигландилярного жиру.

- b. Гістологічний звіт повинен включати переважаючий гістотип і, за наявності, лише другорядний компонент будь-якого агресивного варіанту (дифузно-склерозуючого, високо/стовпчастоклітинного, цвяхоподібного, солідного варіанту) або менш диференційованого типу пухлини (інсулярного, трабекулярного та анапластичного).
- c. Гістологія також повинна повідомляти про наявність капсульної інвазії (щитоподібної залози та пухлини), судинної інвазії (кількість залучених судин), додаткових неопластичних вогнищ (розмір і локалізація) та лімфатичних вузлів (можливі мікрометастази < 2 мм і розмір найбільшого вузла).
- d. Імуногістохімічні та молекулярні аналізи, якщо вони виконуються, мають бути повідомлені або має бути посилання на додатковий звіт (наприклад, молекулярні дослідження). Звіт TNM повинен відповідати VIII редакції AJCC/UICC [20].

2. Цитологія:

- a. У цитологічному звіті слід вказати тип техніки, використаної для отримання зразка (ТАПБ (Ц), із УЗД-контролем або без нього або інший) і розмір голки, що використовується (Gauge).
- b. Основна клінічна інформація повинна бути включена до зразка, наприклад структура ураження (кістозне чи солідне), розташування (перешийок чи частка), кількість проаналізованих уражень та їхній розмір, функціональний статус та сонографічна картина (див. «Пункт 1» і рекомендації АТА).
- c. Вкажіть метод, використаний для обробки зразка (звичайний мазок чи рідинна цитологія).
- d. Використовуйте італійську систему звітності, щоб класифікувати ураження:
 TIR 1 недіагностичний (ризик малігнізації не визначений).
 TIR 1C кістозний (< 10%).
 TIR 2 негативний для злоякісних клітин/доброякісних (<3%).
 TIR 3A невизначене ураження низького ризику (5-10%).
 TIR 3B невизначене ураження високого ризику (20-30%).
 TIR 4 підозріння на злоякісність (60-80%)
 TIR 5 позитивний на злоякісні клітини (>95%).

Опис рекомендації

Агресивні варіанти папілярної карциноми.

Варіанти з більш несприятливими наслідками - це висококлітинний, колоноподібний і цвяхоподібний варіанти. Їхні знання можуть сприяти розподілу ризиків. Принаймні 30% «високих клітин», згідно з Ganly et al. [21] або 10%, згідно з Dettmer et al. [22], має бути присутнім для діагностики висококлітинного варіанту. Цей варіант асоціюється з вищою частотою метастазування в лімфатичні вузли і нижчою виживаністю незалежно від віку пацієнта, розміру пухлини та стадії [23]. Стівчастоклітинний варіант

характеризується переважанням стовпчастих клітин з вираженим ядерним розшаруванням. Ці пухлини мають вищий ризик віддалених метастазів і смертності, пов'язаної з пухлиною.

Папілярна карцинома з яскраво вираженими рисами цвяхоподібного нігтя є рідкісним, нещодавно описаним варіантом, який характеризується переважанням клітин, що мають вигляд цвяхоподібного, з апікально розташованими ядрами та опуклістю поверхні апікальної клітини [24]. Це пов'язано з частими віддаленими метастазами та підвищеним ризиком смерті, пов'язаної з пухлиною.

Інші варіанти папілярної карциноми, такі як солідний варіант і дифузний склерозуючий варіант, традиційно асоціюються з менш сприятливим результатом, хоча дані залишаються суперечливими.

Солідний варіант частіше асоціюється з віддаленими метастазами, які присутні приблизно в 15% випадків, і з дещо вищим рівнем смертності, який становив 10-12% у двох дослідженнях із середнім періодом спостереження 10 і 19 років [25]. Солідний варіант папілярної карциноми слід відрізняти від низькодиференційованої карциноми щитоподібної залози, з якою він має острівцевий, солідний і трабекулярний типи росту. Відмінність ґрунтується головним чином на збереженні ядерних особливостей і відсутності некрозу та високої мітотичної активності в солідному варіанті, як зазначено в Турінських діагностичних критеріях для низькодиференційованої карциноми щитоподібної залози [26, 27].

Прогностичне значення дифузного склерозуючого варіанту папілярного раку залишається суперечливим. Цей варіант характеризується дифузним ураженням щитоподібної залози, має нижчу безрецидивну виживаність [28] і більшу частоту локальних і віддалених метастазів [29].

Лімфатичні вузли

Кількість залучених лімфатичних вузлів, розмір найбільшого метастатичного вогнища в лімфатичному вузлі, розташування лімфатичних вузлів і наявність екстранодального поширення є визначальними факторами ризику рецидиву. Сугітані та ін. [30] продемонстрували, що ризик рецидиву через 10 років після тотальної тиреоїдектомії та дисекції шиї без абляції ^{131}I був значно вищим у пацієнтів із захворюванням pN1 із найбільшим метастатичним LN >3 см (27%), ніж у пацієнтів із захворюванням pN1 <3 см (11%). Ризик рецидиву був значно вищим у пацієнтів з метастазами >5 лімфатичних вузлів (19%), ніж у пацієнтів з < 5 метастазами в лімфатичні вузли (8%). Слід також звернути увагу на повідомлення про специфічні гістологічні особливості метастазів в л/вузли (наприклад, специфічний гістологічний варіант і наявність некрозу/мітозу пухлини). На основі цих особливостей було запропоновано диференціювати захворювання N1 з меншим ризиком (клінічно N0, мікрометастази або менше п'яти малих лімфатичних вузлів, ризик рецидиву < 5%) від захворювання N1 з вищим

ризиком (сN1, лімфатичні вузли >3 см або >5 метастатичних вузлів, з ризиком рецидиву >20%).

Пункт 9 Післяопераційна абляція щитоподібної залози радіоактивним йодом: рутинні чи вибіркові показання

Рекомендаційна заява

- a) Показання до післяхірургічної абляції щитоподібної залози за допомогою радіоактивного йоду повинні бути встановлені як на основі визначення стадії AJCC/UICC (VIII видання), так і на основі початкової системи стратифікації ризику, запропонованої АТА, корисної для прогнозування ризику смертності та рецидиву/персистенції захворювання.
- b) Показання також повинні ґрунтуватися на стані післяопераційного захворювання, оціненому за ТГ сироватки (під час терапії тиреоїдними гормонами або після стимуляції ТТГ) та УЗД ший. У деяких випадках можуть бути показані інші процедури візуалізації (включаючи діагностичну сцинтиграфію всього (СВТ) тіла з ^{131}I).
- c) Пацієнтам із низьким ризиком АТА (T1a-b, N0-X, M0-X) абляція ^{131}I залишкової тканини зазвичай не рекомендується. Проте врахування специфічних особливостей може призвести до розгляду ^{131}I абляції залишкової тканини у окремих пацієнтів.
- d) У пацієнтів із проміжним ризиком або від низького до проміжного ризику (T1-2, N1a-N1b, M0-X) слід розглянути можливість залишкової абляції ^{131}I , особливо у пацієнтів із несприятливими ознаками, такими як літній вік, більші пухлини, макроскопічні або клінічно виражені метастази в лімфатичні вузли або наявність екстранодального поширення, або агресивна гістологія чи васкулярна інвазія.
- e) Пацієнтам із високим ризиком або ризиком від середнього до високого (T3-4, будь-який N, будь-який M) рутинно рекомендується абляція ^{131}I .

Опис рекомендації

Вирішуючи, проводити чи ні абляцію щитоподібної залози, слід враховувати дві концепції:

- Навіть якщо було вирішено не проводити абляцію ^{131}I відразу після операції, це можна зробити в будь-який час під час спостереження, якщо виникне можливість/необхідність.
- Було продемонстровано, що післяопераційний сироватковий ТГ і УЗД ший є корисними для прогнозування результату ^{131}I СВТ і коли базальний сироватковий ТГ або ТТГ стимульований ТГ не визначаються або <5нг/мл, відповідно, асоціюються з негативними результатами УЗД ший і ймовірність наявності локальних або віддалених метастазів незначна, тому можна уникнути залишкової абляції.

Наше твердження базується на наступному міркуванні:

- У пацієнтів з низьким ризиком ДРЦЗ мало доказів того, що абляція щитоподібної залози може покращити дуже низький ризик смертності від

конкретного захворювання та вплинути на низьку частоту рецидивів [31-33]. Крім того, не доведено, що відкладена діагностика та лікування персистуючої хвороби може зменшити шанси на одужання. Ретроспективні багатоцентрові дослідження та проспективні дані не показали суттєвого впливу абляції щитоподібної залози на загальну чи безрецидивну виживаність як за допомогою багатфакторного, так і стратифікованого аналізу схильності. У систематичних оглядах більшість досліджень не показали значного впливу абляції щитоподібної залози на зниження смертності, пов'язаної з раком щитоподібної залози, а щодо рецидивів захворювання були надані суперечливі результати. Більшість досліджень свідчать про те, що ад'ювантна терапія ^{131}I навряд чи покращить специфічне або безрецидивне виживання при одно- або мультифокальній папілярній мікрокарциномі за відсутності інших ознак підвищеного ризику. Однак лише результати проспективних рандомізованих контрольованих досліджень, що тривають на цей момент, мають точно вказати, яким пацієнтам із низьким ризиком ДРЩЗ може чи не може бути корисним післяопераційний ^{131}I .

- Для ДРЩЗ проміжного ризику найбільша потенційна користь (покращення загального виживання) від абляції щитоподібної залози спостерігається у пацієнтів з агресивною гістологією папілярного раку щитоподібної залози, первинною пухлиною $>4\text{см}$, ознаками екстратиреоїдного поширення, збільшенням об'єму ураження лімфатичних вузлів, метастазами в лімфатичних вузлах за межами центральної частини шиї (захворювання N1b), лімфатичні вузли $>1\text{см}$ у діаметрі та похилий вік пацієнта (>45 років) [34]. У систематичному огляді, що оцінює переваги ^{131}I у пацієнтів із проміжним ризиком, повідомляється про значну користь лікування ^{131}I у покращенні загальної та специфічної виживаності, а також безрецидивної виживаності приблизно в половині нерандомізованих досліджень. Проте необхідні додаткові дослідження, щоб зрозуміти терапевтичну ефективність ^{131}I у різних підгрупах пацієнтів у категорії середнього ризику.
- Дані проспективних багатоцентрових досліджень пацієнтів із папілярним або фолікулярним ДРЩЗ високого ризику свідчать про те, що післяопераційна терапія ^{131}I пов'язана з покращенням загальної виживаності та діагност-специфічної смертності. Загальна виживаність у пацієнтів з фолікулярним раком щитоподібної залози йодопозитивними віддаленими метастазами більш ніж подвоюється у пацієнтів, які отримують післяопераційне лікування ^{131}I .

Пункт 10 Підготовка до абляції щитоподібної залози та вибір найбільш відповідної активності

Рекомендаційна заява

Підготовка до радіоїодної абляції

- а) У пацієнтів із ДРЩЗ низького та середнього ризику АТА без значного ураження лімфатичних вузлів підготовка із стимуляцією рекомбінантним людським ТТГ (рлТТГ) однаково ефективна порівняно з відміною гормонів щитоподібної залози (ВГЩЗ), але має перевагу у збереженні якості життя.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови рекомбінантний людський ТТГ в Україні не зареєстровано.

- б) У пацієнтів з АТА високого ризику ДРЩЗ і високим ризиком смертності та захворюваності, пов'язаною із захворюванням, необхідні більш контрольовані дані з довгострокових досліджень результатів, щоб рекомендувати рутинне використання рлТТГ.
- с) У пацієнтів з ДРЩЗ будь-якого рівня ризику, які мають значну медичну або психіатричну супутню патологію, які не можуть переносити гіпотиреоз або не можуть отримати підвищення рівня ТТГ за допомогою ВГЩЗ, слід розглянути можливість підготовки рлТТГ.
- д) Під час підготовки до абляції щитоподібної залози обов'язковим є уникнення йодовмісних препаратів або йодвмісних контрастних речовин. Слід рекомендувати дієту з низьким вмістом йоду, уникати консервованої риби, суші, морської капусти протягом 1-2 тижнів.
- е) За винятком пацієнтів із підозрою на йодне забруднення, рутинне вимірювання екскреції йоду з сечею перед ^{131}I абляцією залишків щитоподібної залози може бути необов'язковим.

Вибір найбільш відповідної активності радіойоду для абляції залишків щитоподібної залози

- а) У пацієнтів із раком щитоподібної залози низького або середнього ризику низька активність радіоактивного йоду (30-50 мКі) для остаточної абляції зазвичай є перевагою, оскільки низькі активності настільки ж ефективні, як і високі активності для отримання повної абляції. Для пацієнтів з високим ризиком персистуючої/рецидивуючої хвороби слід розглядати вищі введені активності (100 мКі або більше), якщо введення передбачається з точки зору ад'ювантної терапії або для пацієнтів, які перенесли менш ніж повну або майже повну тиреоїдектомію.

Коментар робочої групи:

1. В Україні у пацієнтів із раком щитоподібної залози низького або середнього ризику з низькою активністю радіоактивного йоду 30мКі, необхідна госпіталізація в спеціалізоване відділення ядерної медицини.

2. В онкологічні центри України поставки радіоактивного йоду відбуваються за рахунок державних закупівель в капсулах активністю 100мКі, тому застосування радіоактивного йоду меншої активності є проблематичним.

3. Довгострокове виживання при диференційованому раку щитоподібної залози гірше після початкової післяопераційної терапії низькими активностями ^{131}I у пацієнтів як високого, так і низького ризику.

Опис рекомендації

Передумовою до застосування радіоактивного йоду для видалення залишків щитоподібної залози є адекватне підвищення рівня ТТГ у сироватці крові. Підвищення ТТГ у сироватці крові можна отримати за допомогою двох методів:

- а) відміни гормону щитоподібної залози та
- б) введення екзогенного рлТТГ.

Якщо планується відміна гормонів щитоподібної залози, слід відмінити левотироксин (LT4) на 3-4 тижні. Якщо LT4 припинено на 6 тижнів, трийодтиронін (LT3) можна замінити LT4 протягом перших 4 тижнів і припинити його протягом останніх 2 тижнів. Перед введенням радіоактивного йоду слід виміряти сироватковий ТТГ, щоб перевірити відповідний ступінь підвищення ТТГ.

При застосуванні рлТТГ рекомендована доза становить 0,9мг, яку вводять двома внутрішньом'язовими ін'єкціями в сідницю за 2 дні до введення радіоїоду. Рутинне вимірювання рівня ТТГ у сироватці крові не рекомендується. Наразі рлТТГ схвалений для пацієнтів, які перенесли майже повну або повну тиреоїдектомію з приводу добре диференційованого раку щитоподібної залози і які не мають ознак віддалених метастазів [35]. Абляція залишкової тканини після підготовки за допомогою рлТТГ пов'язана з кращою короткостроковою якістю життя, зниженням опромінення всього тіла та хромосомними аномаліями та подібними показниками успішної абляції залишкової тканини порівняно із традиційним гіпотиреозом. Хоча дані про віддалені результати після підготовки рлТТГ до лікування ^{131}I обмежені, два опубліковані дослідження чітко демонструють однаковий результат для пацієнтів незалежно від типу стимуляції. Однак ці дослідження обмежуються випадками низького та невизначеного ризику, і необхідні рандомізовані контрольовані дослідження, щоб керувати клінічним лікуванням пацієнтів з ДРЩЗ високого ризику.

Систематичні огляди/метааналізи досліджень показують, що аналогічних показників успішної залишкової абляції можна досягти за допомогою активності ^{131}I від 30 до 100мКі у дорослих пацієнтів із добре диференційованою карциномою щитоподібної залози, які пройшли повну або майже повну тиреоїдектомію та у яких не було відомо, що вони мають серйозні залишкові захворювання після операції. У двох проспективних рандомізованих дослідженнях, проведених у Франції [36] та у Сполученому Королівстві [37], не було виявлено жодної різниці щодо успішності абляції з використанням 30 або 100мКі ^{131}I після підготовки з відміною тиреоїдних гормонів або введенням рлТТГ. Що стосується впливу низьких активностей

^{131}I для остаточної абляції на віддалені результати, необхідні більш контрольовані дані довгострокових досліджень [38-40].

1. Під час підготовки до залишкової абляції багато центрів рекомендують використання дієти з низьким вмістом йоду, щоб зменшити вплив стабільного йоду на поглинання терапевтичної активності радіойоду. Нещодавній систематичний огляд обсерваційних досліджень показує зниження екскреції йоду із сечею, а також збільшення поглинання ^{131}I у пацієнтів, які готуються з найбільш часто досліджуваною дієтою з низьким вмістом йоду, порівняно з пацієнтами, які не готуються до неї. З іншого боку, повідомлялося про відсутність зв'язку між виділенням йоду з сечею та частотою успішної абляції щитоподібної залози у пацієнтів, яким спеціально не призначали дієту з низьким вмістом йоду, що свідчить про те, що рутинне вимірювання екскреції йоду з сечею може бути необов'язковим. Ретроспективне дослідження [41] показує відсутність впливу різних рівнів йоду в сечі на результат абляції щитоподібної залози до рівня йоду в сечі, що перевищує 350мкг/день йоду в їжі. Крім того, іноді навіть у пацієнтів, які перебувають на дієті з низьким вмістом йоду, рівень йоду в сечі може перевищувати 500-1000мкг/добу. Не слід обмежувати вживання йодованої солі.

Пункт 11 Інформування пацієнта, який лікується радіойодом, про заходи безпеки

Література [42 - 44].

Рекомендаційна заява

- a) Лікування раку щитоподібної залози радіоактивним йодом необхідно проводити в умовах захищеної госпіталізації із забором випорожнень пацієнта.
- b) Під час виписки пацієнту та його родині необхідно надати письмову інформацію та інструкції щодо дотримання лімітів дози для населення та обмежень дози для членів сім'ї чи осіб, які його доглядають.
- c) Зокрема, письмова інформація при виписці повинна стосуватися подорожей пацієнта після виписки, поведінки в громадському та домашньому середовищі, повернення на роботу, вагітності та систем виявлення радіації на міжнародних кордонах, в аеропортах та інших громадських місцях.
- d) Вагітність є абсолютним протипоказанням до терапії ^{131}I . Вагітність слід відкласти на 6-12 місяців після радіойодтерапії; у чоловіків слід уникати зачаття протягом 4 місяців після терапії ^{131}I .
- e) Жінкам, які годують груддю або нещодавно припинили годування груддю, не слід лікувати ^{131}I . Грудне вигодовування слід припинити принаймні за 6 тижнів до початку терапії ^{131}I .

Коментар робочої групи: при проведенні лікування радіоактивним йодом необхідно дотримуватись наказу Міністерства охорони здоров'я України 02.02.2005 N 54 "Основні санітарні правила забезпечення радіаційної безпеки України" та спільного наказу Державної інспекції ядерного регулювання

України та Міністерства охорони здоров'я України № 51/151 від 16.02.2017р. «Про затвердження Загальних правил радіаційної безпеки використання джерел іонізуючого випромінювання у медицині».

Опис рекомендації

Обов'язковість лікування в умовах захищеної госпіталізації зі збором екскрементів пацієнта є результатом італійського закону 187/2000, транспозиції європейської директиви 97/43 MED.

Під час виписки пацієнту та його родині надаються письмові інструкції щодо дотримання лімітів дози для населення та обмежень дози для членів сім'ї чи осіб, які його доглядають. Після введення радіоактивного йоду основним джерелом дози опромінення для членів родини, осіб, які доглядають, і населення в цілому є зовнішнє опромінення гамма-променями високої енергії відповідно до трьох змінних: залишкова активність радіоактивного йоду, відстань (обернено пропорційна квадрату відстань від пацієнта) і тривалість впливу (прямо пропорційна часу, проведеному поблизу пацієнта). Другим потенційним шляхом радіаційного опромінення членів сім'ї або осіб, які доглядають, є забруднення через ^{131}I , що виділяється/секретується пацієнтом, який лікується. Більша частина радіоактивного йоду виводиться із сечею, максимум протягом перших 48 годин після лікування. Невеликі концентрації ^{131}I присутні в слині протягом 7 днів, калі та інших рідинах організму. Хоча радіоактивне забруднення набагато менш важливе, ніж зовнішнє опромінення як джерело дози радіації, дуже важливо звернути увагу на маленьких дітей, чия щитоподібна залоза та інші тканини більш чутливі до радіації.

Вагітність є абсолютним протипоказанням до терапії ^{131}I через подальше опромінення плода та можливе перенесення радіойоду до щитоподібної залози плода. Після лікування радіойодом слід відкласти вагітність не менше ніж на 6 місяців.

Під час лактації молочні залози концентрують йодид приблизно в 30 разів більше, ніж концентрація вільного неорганічного йодиду в плазмі крові через підвищену експресію симпортера йодиду натрію (NIS). Тому грудне вигодовування слід припинити, щоб запобігти потраплянню ^{131}I з молока в щитоподібну залозу дитини та обмежити дозу радіації, поглинену тканинами грудей матері.

У молодих чоловіків терапія радіоактивним йодом була пов'язана з тимчасовим зниженням кількості сперматозоїдів і тимчасовим підвищенням рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у сироватці крові. Однак у пацієнтів, які отримували одноразову абляційну дозу, функція яєчок відновлюється протягом кількох місяців, а ризик безпліддя майже відсутній. Після високих кумулятивних доз радіойоду може спостерігатися постійне пошкодження яєчок. Зберігання сперми можна розглянути у молодих пацієнтів з віддаленими метастазами, які, ймовірно, потребують високої кумулятивної активності.

Чутливі радіаційні детектори, встановлені в аеропортах, громадському транспорті та інших пунктах пропуску, можуть спрацювати на пацієнтів, які отримали радіойодтерапію. Цілком можливо, що пацієнти, які отримували лікування ^{131}I , могли викликати тривогу в таких місцях протягом 95 днів або довше після лікування. Якщо після отримання терапії ^{131}I планується поїздка через міжнародні кордони або через аеропорти, пацієнту слід надати довідку, яка містить дату лікування, радіонуклід, введену активність і лікувальний заклад.

Пункт 12 Спостереження після первинного лікування (хірургія та радіойод): коли і як

Рекомендаційна заява

- a) Первинний контрольний візит, який спрямований на визначення відповіді на основне лікування, слід проводити через 6-12 місяців.
- b) У пацієнтів, яким була проведена тотальна тиреоїдектомія з абляцією ^{131}I або ад'ювантною терапією, інструментами першого рівня для оцінки відповіді на початкове лікування мають бути: а) вимірювання ТГ у сироватці під час терапії L-тироксином за допомогою чутливого аналізу ТГ або після стимуляції ТТГ; б) вимірювання ТГ-антитіл у сироватці (не тест на відновлення); та с) УЗД ший.

***Коментар робочої групи:** L-тироксин - торгівельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою левотироксин натрію.*

- c) Функціональні (сканування всього тіла з ^{131}I , позитронно-емісійна томографія з 18-фтор-2-дезоксиглюкозою (^{18}F -ФДГ)) та/або поперечні дослідження (КТ, МРТ) можуть бути розглянуті у пацієнтів із високим ризиком персистуючого захворювання, якщо відповідь на терапію не може бути правильно класифікована за допомогою засобів першого рівня.
- d) Пацієнтам із сонографічно підозрілими злоякісними ураженнями ший рекомендується цитологічне дослідження ТАПБ-ТГ у промивній рідині з голки, якщо це змінить тактику лікування.

Опис рекомендації

Цілі раннього післяопераційного спостереження полягають у адаптації рівня ТТГ до ризику рецидиву у кожного пацієнта (через 2-3 місяці після початкового лікування) та у виявленні пацієнтів, у яких немає захворювань і яких можна безпечно вести за допомогою менш інтенсивного спостереження, а також пацієнтів із персистуючим захворюванням, яким може знадобитися додаткова терапія або більш активне спостереження (через 6-12 місяців після початкового лікування) [1]. Аналіз ТГ у сироватці крові та ультразвукове дослідження ший вважаються інструментами першого рівня для оцінки відповіді на початкове лікування [2, 45, 46]. Функціональні та поперечні візуалізаційні дослідження відіграють роль другої лінії.

Ультрочутливі рівні ТГ у сироватці крові, які не визначаються (базальний або стимульований рЛТТГ) і негативні АТ ТГ, можуть надійно ідентифікувати пацієнтів, у яких немає захворювання, з негативним прогностичним значенням близьким до 100%. Мінімально визначені рівні ТГ, особливо після стимуляції ТТГ, мають дуже низьку позитивну прогностичну цінність. Дійсно, більшість пацієнтів із неповною або невизначеною відповіддю на терапію залишаються вільними від структурних захворювань під час тривалого спостереження. Надійні граничні значення ТГ для розрізнення значення виявленого ТГ сироватки не встановлені. Це знижує специфічність позитивного аналізу ТГ, особливо коли абляція ^{131}I не виконується. Тому слід контролювати тенденції ТГ, а не абсолютні рівні [47]. Зниження рівня є обнадійливими, тоді як зростання показників свідчить про наявність зростаючої тканини щитоподібної залози або раку. Однак у цьому відношенні варто зазначити, що для порівняння значень ТГ вимірювання слід проводити, можливо, в тій самій лабораторії та за допомогою того самого аналізу. Необхідно також враховувати значення ТТГ, оскільки невеликі варіації ТТГ можуть сильно вплинути на значення ТГ у сироватці крові. Імунометрично визначені рівні ТГ можуть бути хибно знижені через наявність аутоантитіл ТГ, які завжди повинні вимірюватися одночасно з ТГ. Тимчасові тенденції титрів антитіл можуть допомогти відрізнити залишкову нормальну тканину щитоподібної залози від рецидивної пухлини, хоча вони менш надійні, ніж тенденції сироваткового ТГ.

Ультразвукове дослідження ший надає оперативну інформацію під час спостереження, включаючи початкову фазу, коли результати аналізу ТГ можуть бути важко інтерпретовані. Поширення або рецидив раку щитоподібної залози зазвичай починається в шийних лімфатичних вузлах, де його можна ідентифікувати на сонографії за допомогою добре встановлених критеріїв. ТАПБ та ТАПБ-ТГ під ультразвуковим контролем можна використовувати для підтвердження підозрілих знахідок, що підвищує специфічність (див. «Пункт 3»). У пацієнтів із високим ризиком персистуючого захворювання або за наявності негативних результатів УЗД ший, пов'язаних із підвищенням рівня ТГ у сироватці крові або підвищенням рівня ТГ або антитіл до ТГ у сироватці крові, слід використовувати дослідження зображення другої лінії, щоб виключити наявність метастатичних уражень.

Пункт 13 Стратифікація ризику, що включає відповідь на початкове лікування

Рекомендація

- a) Система початкової стратифікації ризику АТА (низький-середній-високий ризику) рекомендована для пацієнтів з ДРЩЗ, яким проведено тиреоїдектомію.
- b) Через 6-12 місяців початкові оцінки ризику рецидиву слід змінити, щоб включити відповідь на початкову терапію.

- с) Оцінки ризику слід додатково модифікувати під час подальшого спостереження залежно від клінічного перебігу захворювання.

Опис рекомендації

Початкова стратифікація ризику надає важливу інформацію щодо ризику рецидиву та смертності від конкретного захворювання для окремого пацієнта, а також може вказувати на необхідність терапії радіойодом. Однак вони виводяться лише з особистих і патологічних особливостей, наявних на момент початкової терапії, і, таким чином, вони не враховують відповідь на початкову терапію або нові особливості, виявлені під час подальшого спостереження. Використовуючи цю додаткову інформацію, ми можемо отримати динамічну стратифікацію ризику, яка може змінюватися з часом відповідно до клінічного перебігу захворювання. Пацієнт з низьким ризиком АТА, у якого в якийсь момент під час спостереження розвивається шийна лімфаденопатія, буде перекласифікований як проміжний або високий ризик. І навпаки, пацієнт високого ризику АТА, який не має ознак захворювання під час спостереження, буде перекласифікований як низький ризик. Динамічна стратифікація ризику дозволяє уникнути агресивного лікування для пацієнтів, які після початкової терапії позбулися захворювання (низький ризик), незалежно від початкового ризику, визначеного на основі персональних даних та гістопатології.

Відповідь на початкову терапію включає такі категорії:

1. Повна відповідь: негативні або неспецифічні структурні чи функціональні результати візуалізації та пригнічений $TG < 0,2 \text{ нг/мл}$ або TTG -стимульований $TG < 1 \text{ нг/мл}$;
2. Біохімічна неповна відповідь: негативні результати візуалізації та виявлений базальний або стимульований TG або підвищення рівня антитіл до TG ;
3. Структурна неповна відповідь: ознаки захворювання при структурній або функціональній візуалізації з будь-яким рівнем TG , з антитілами до TG або без них.

Коментар робочої групи: Запропонована термінологія для класифікації відповіді на терапію та клінічних наслідків наведена у Таблиці з «Настанови з ведення дорослих пацієнтів із вузлами щитоподібної залози та диференційованим раком щитоподібної залози» Американської тиреоїдної асоціації 2015 року. Джерело: Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2015) American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>

Таблиця 1 Клінічні наслідки відповіді на терапію та рекласифікацію пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози, які отримували тотальну тиреоїдектомію та абляцію залишків радіойодом

Категорія	Визначення	Клінічні результати	Наслідки управління
<i>Повна відповідь</i>	<i>Негативне зображення і будь-який пригнічений ТГ<0,2нг/мла або ТТГ стимульований ТГ<1нг/мла</i>	<i>1-4% рецидив <1% специфічної смерті від захворювання</i>	<i>Повна відповідь на терапію має призвести до раннього зниження інтенсивності та частоти спостереження та ступеня пригнічення ТТГ</i>
<i>Біохімічна неповна відповідь</i>	<i>Негативне зображення і пригнічений ТГ >1нг/мла або ТТГ стимульований ТГ>10нг/мла або підвищення рівня АТ ТГ</i>	<i>Принаймні 30% спонтанно переходять до NEDa 20% досягають NED після додаткової терапії 20% розвивається структурне захворювання <1% специфічна смерть від захворювання</i>	<i>Якщо біохімічна неповна відповідь пов'язана зі стабільними або знижувальними значеннями ТГ у сироватці крові, у більшості пацієнтів слід продовжувати спостереження з тривалим пригніченням ТТГ. Підвищення значень ТГ або АТ ТГ повинно спонукати до проведення додаткових досліджень і потенційно додаткових методів лікування.</i>
<i>Структурна неповна відповідь</i>	<i>Структурні або функціональні ознаки захворювання з будь- яким рівнем ТГ з АТ ТГ або без них</i>	<i>50-85% продовжують мати персистуюче захворювання, незважаючи на додаткову терапію, наприклад рівень специфічної смертності від захворювання досягає 11% при локально- регіональних метастазах і 50% при структурних віддалених метастазах.</i>	<i>Структурна неповна відповідь може призвести до додаткового лікування або постійного спостереження залежно від багатьох клініко- патологічних факторів, включаючи розмір, розташування, швидкість росту, авідність (поглинання) ¹³¹I, авідність ¹⁸F-ФДГ та специфіку патології структурних уражень.</i>

Категорія	Визначення	Клінічні результати	Наслідки управління
<i>Невизначена відповідь</i>	<i>Неспецифічні висновки на дослідження зображень Слабке поглинання в ложі щитоподібної залози при скануванні ^{131}I Нестимульований ТГ виявляється, але $<1\text{нг/мл}$ Стимульований ТГ виявляється, але $<10\text{нг/мл}$ або АТ ТГ стабільні або зменшуються за відсутності структурних або функціональних захворювань</i>	<i>У 15-20% буде виявлено структурне захворювання під час спостереження У решті неспецифічні зміни або стабільні, або вирішуються $<1\%$ специфічна смерть від захворювання</i>	<i>Невизначена відповідь має призвести до продовження спостереження з відповідним серійним зображенням неспецифічних уражень та моніторингом сироваткового ТГ. Неспецифічні знахідки, які з часом стають підозрілими, можуть бути додатково оцінені за допомогою додаткової візуалізації або біопсії.</i>
<i>NED означає, що пацієнт не має ознак захворювання під час останнього спостереження. ^aЗа відсутності АТ ТГ.</i>			

Пункт 14 Спостереження за пацієнтами з повною відповіддю на початкову терапію

Рекомендаційна заява

- Пацієнти з ДРЦЗ з повною відповіддю на початкове лікування спостереження слід проводити кожні 12-24 місяці.
- У пацієнтів, які досягли чудової відповіді на терапію, незалежно від початкового лікування, подальше спостереження повинно базуватися на вимірюванні базального рівня ТГ (з ультрачутливими аналізами $<0,2\text{нг/мл}$) на фоні прийому L-тироксину, антитілами до тиреоглобуліну та УЗД шії.
- У цих пацієнтів терапія L-тироксином повинна бути спрямована на підтримку рівня ТТГ у низьконормальному діапазоні ($0,5\text{-}2\text{мкМО/л}$).

Опис рекомендації

Спостереження пацієнтів необхідно проводити кожні 12-24 місяці. Через 5 років частоту контрольних візитів можна зменшити. Оскільки рецидив пухлини може статися також через кілька років після операції/радіойодабляції, спостереження слід продовжувати протягом усього життя [48].

У пацієнтів, яким була проведена тотальна тиреоїдектомія (без ^{131}I), немає специфічного порогу для оцінки відсутності персистенції/рецидиву пухлини через можливу присутність нормальної тканини щитоподібної залози. Моніторинг рівнів ТГ для оцінки тренду ТГ разом із УЗД шії пропонується

для розрізнення залишкової нормальної тканини щитоподібної залози та рецидиву пухлини [47].

У пацієнтів, які пройшли успішну залишкову абляцію ^{131}I після операції, невизначувані ультрочутливі рівні сироваткового ТГ ($<0,2\text{нг/мл}$) на L-T4 є високою прогностичною ознакою відсутності пухлини. Підвищення значень ТГ протягом тривалого часу є значним прогностичним фактором рецидиву захворювання [49].

Крім того, оскільки більшість рецидивів ДРЩЗ відбуваються в області ший (в ложі щитоподібної залози або в шийних лімфатичних вузлах), поєднання УЗД ший з оцінкою ТГ є найточнішою стратегією спостереження для цих пацієнтів [50]. УЗД ший може виявити рецидив структурної пухлини також за відсутності підвищення ТГ. У разі підозрілих уражень ший слід розглянути можливість проведення ТАПБ під контролем УЗД з аналізом ТГ у промивній рідині з голки.

У разі невизначеного ТГ на L-T4 та за відсутності підозрілих результатів подальше вимірювання ТГ після стимуляції ТТГ рутинно не рекомендується.

Пункт 15 Спостереження за пацієнтами з персистуючим структурним захворюванням або біохімічним захворюванням

Рекомендаційна заява

Персистуюче біохімічне захворювання

- a) Пацієнти зі персистуючим біохімічним захворюванням повинні проходити періодичні вимірювання ТГ і АТ ТГ і УЗД ший при лікуванні L-T4 приблизно кожні 6-12 місяців.
- b) Прогресуюче підвищення рівня ТГ з періодом подвоєння менше ніж 12 місяців свідчить про швидке прогресування та вимагає додаткових морфологічних досліджень для оцінки наявності структурного захворювання.
- c) ТТГ-стимульоване тестування ТГ може бути корисним лише для пацієнтів із повторним визначенням стадії після додаткової терапії. Таким пацієнтам ми рекомендуємо помірне (ТТГ $0,1-0,5\text{ мМО/мл}$) або повне (ТТГ $< 0,1\text{ мМО/мл}$) пригнічення ТТГ, яке слід індивідуально підбирати відповідно до значень ТГ або АТ ТГ і тенденції їх підвищення.

Персистуюче структурне захворювання

- a) Пацієнти зі персистуючими структурними захворюваннями потребують активного спостереження та повинні проходити періодичні морфологічні обстеження для оцінки стану захворювання та оцінки необхідності та доцільності лікування.
- b) Необхідно спланувати індивідуальну програму подальшого спостереження відповідно до локалізації та важкості метастазів, поглинання ^{131}I , авідності та поглинання ^{18}F -ФДГ-ПЕТ.
- c) Рівень пригнічення ТТГ повинен бути $< 0,1\text{ мМО/мл}$.

Опис рекомендації

Персистуюче біохімічне захворювання (визначення див. у розділі 13). Персистуюче біохімічне захворювання спостерігається приблизно в 10-20% ДРЦЗ і в усіх категоріях ризику. Відповідно до значень ТГ цей стан визначається як «неповна біохімічна відповідь» (ТГ на LT4 $>1\text{нг/мл}$ і ТТГ стимульований $>10\text{нг/мл}$) і відрізняється від «невизначеної відповіді» (з ТГ на LT4 $<1\text{нг/мл}$ і стимульований ТТГ $<10\text{нг/мл}$), що часто характеризується супутніми неспецифічними результатами візуалізації. У деяких пацієнтів стабільно високі або зростаючі рівні АТ ТГ за відсутності виявленого ТГ вказують на персистуюче захворювання. Результат: під час спостереження близько 20% пацієнтів із персистуючим біохімічним захворюванням прогресуватимуть із появою структурного захворювання [51, 52]. Решта пацієнтів не матимуть ознак прогресування під час тривалого спостереження, часто без будь-якого додаткового лікування. Смертність $<1\%$.

Персистуюче структурне захворювання (див. розділ 13): персистуюче структурне захворювання спостерігається в усіх категоріях ризику ДРЦЗ з найбільшою поширеністю в пухлинах високого ризику. Найпоширенішими локалізаціями місцево-регіонарних захворювань є шийні лімфатичні вузли. Віддалені метастази частіше трапляються в легенях, потім у кістках.

Лікування ^{131}I корисно при авідності до радіюду. У пацієнтів із персистуючим захворюванням після кумулятивної активності понад 600 мКі слід розглянути альтернативну терапію [53], якщо хвороба прогресує. Рефрактерна до ^{131}I пухлина має високу ймовірність прогресування та потребуватиме системної терапії інгібітори тирозинкінази (ІТК) під час спостереження.

^{18}F -ФДГ-ПЕТ є корисним для прогностичних цілей і коли пухлинні ураження є ^{18}F -ФДГ-ПЕТ позитивним, прогноз є несприятливий [54].

Щоразу, коли рекомендується системне лікування, рішення не слід приймати відповідно до суворих критеріїв RECIST. Вони повинні бути обмежені експериментальними клінічними випробуваннями.

Пухлини з низьким пухлинним навантаженням, а також невеликі метастатичні лімфатичні вузли слід спостерігати без додаткової терапії. Локалізовані або поодинокі метастази можуть вимагати індивідуального лікування з хірургічним втручанням або зовнішньою променевою терапією або іншими терапевтичними методами, такими як емболізація або радіочастотне лікування. Приблизно у 50-80% цих пацієнтів протягом тривалого періоду спостереження буде персистуюче захворювання, незважаючи на медикаментозне лікування, зі специфічною летальністю 11% у пацієнтів із місцево-регіонарним захворюванням і майже 60% у пацієнтів з віддаленими метастазами.

Пункт 16 Спостереження за пацієнтами, які отримували гемітиреоїдектомію

Рекомендаційна заява

- а) Після гемітиреоїдектомії через 3-6 місяців слід проводити УЗД ший для оцінки ложа щитоподібної залози та центральних і бічних відділів

шийних вузлів, а потім періодично, відповідно до ризику рецидиву захворювання у пацієнта та рівня ТГ, який слід оцінювати під час терапії тиреоїдними гормонами.

- б) У пацієнтів, яким проводили гемитиреоїдектомію, відповідь на лікування слід оцінювати таким чином:
- Повна відповідь: стабільні нестимульовані рівні ТГ, що відповідає наявності нормальної частки щитоподібної залози, негативне УЗД.
 - Біохімічна неповна відповідь: підвищені нестимульовані рівні ТГ, що не відповідають наявності нормальної частки щитоподібної залози, або рівні ТГ у сироватці крові з часом підвищуються за наявності аналогічних рівнів ТТГ, негативні результати УЗД.
 - Структурна неповна відповідь: структурні ознаки захворювання, незалежно від сироваткового ТГ.
 - Невизначена відповідь: неспецифічні результати УЗД та/або тренд ТГ не піддається оцінці.
- с) Діагностичні та терапевтичні дії повинні ґрунтуватися на відповіді на початкову терапію, а саме:
- Ефективна відповідь: зниження інтенсивності та частоти спостереження;
 - Біохімічна неповна відповідь: додаткова візуалізація та потенційно додаткова терапія;
 - Структурна неповна відповідь: завершення тиреоїдектомії або постійне спостереження відповідно до багатьох клініко-патологічних факторів, включаючи вік, розмір, розташування, швидкість росту та авідність ^{18}F -ФДГ-ПЕТ;
 - Невизначена відповідь: продовження спостереження з відповідною серійною візуалізацією неспецифічних уражень і моніторингом ТГ у сироватці крові.

Опис рекомендації

Ці рекомендації стосуються пацієнтів, які перенесли гемитиреоїдектомію. Оскільки більшість рецидивів виникає або в контралатеральній частці, або в шийних лімфатичних вузлах, ультразвукове дослідження ший залишається ключовим методом виявлення рецидиву захворювання. Подальше спостереження за допомогою сканування з радіоактивним йодом не є корисним, і вважається, що показники тиреоглобуліну в сироватці крові мають меншу цінність, ніж у пацієнтів, які отримували повну тиреоїдектомію та ^{131}I -абляцію.

У 2013 році Vaisman et al. [55] повідомили про частоту структурних рецидивів у 7,1% у когорті з 70 пацієнтів із низьким проміжним ризиком, за якими в середньому спостерігали протягом 11 років із значеннями тиреоглобуліну та серійними ультразвуковими дослідженнями ший після гемитиреоїдектомії щитоподібної залози з приводу папілярного раку щитоподібної залози. Важливо, що 99% пацієнтів згодом були вільні від

захворювання після ідентифікації та лікування (хірургічним шляхом та/або ^{131}I) їхнього рецидивуючого захворювання. Основним способом виявлення рецидиву структурного захворювання було ультразвукове дослідження шиї, тоді як тенденція рівня ТГ у сироватці протягом тривалого часу, який був стабільним або знижувався, робила дуже мало ймовірним виявлення рецидиву захворювання.

Специфічні граничні рівні ТГ, щоб відрізнити нормальну залишкову тканину щитоподібної залози від персистуючого раку щитоподібної залози, невідомі. Тим не менш, у 2016 році Momesso et al. [56] продемонстрували, що стабільні нестимульовані рівні $< 30\text{нг/мл}$ і АТ ТГ, що не визначаються за допомогою негативної візуалізації, свідчать про чудову відповідь після початкового лікування. З іншого боку, незалежно від межі, підвищення нестимульованого ТГ є найсильнішим предиктором рецидивуючого/персистуючого структурно очевидного захворювання.

Наявність/відсутність та/або тенденцію рівня АТ ТГ не можна враховувати під час спостереження за пацієнтами, яким проводили гемітиреоїдектомію, через наявність залишкової частки.

Пункт 17 Чи є показання до рлТТГ при підготовці пацієнтів, які проходять терапію радіоактивним йодом з приводу метастатичного захворювання?

Рекомендаційна заява

- a) Застосування рлТТГ рутинно не рекомендується для радіойодтерапії локально-регіонарних і віддалених метастазів ДРЩЗ, оскільки не було зареєстровано для цього використання.
- b) рлТТГ-опосередкована терапія може бути використана відповідно до італійського закону (648/96).
 - Пацієнти, у яких не можна підвищити сироватковий ТТГ (принаймні 30мМО/мл) через первинне або вторинне захворювання гіпофіза або функціональні метастази.
 - Пацієнти з основними супутніми захворюваннями, що робить ятрогенний гіпотиреоз потенційно ризикованим:
 - перенесений церебральний інсульт або транзиторна ішемічна атака;
 - кардіоміопатія (III або IV ступінь за NYHA);
 - важка ниркова недостатність (3 стадія або вище);
 - серйозні психічні розлади (важка депресія, психоз).
- c) Таким пацієнтам слід надати більшу активність, ніж була б, якби вони були підготовлені до гіпотиреозу або дозиметрично визначеної активності.

Опис рекомендації

Незважаючи на те, що рлТТГ використовувався «не за призначенням» безпечно та іноді з ефективністю у сотень пацієнтів з метастазами від ДРЩЗ, оскільки препарат не пройшов проспективне дослідження 3 фази для цього

показання, він не був зареєстрований для цього використання. Крім того, було опубліковано лише обмежені дані про кінетику радіоактивного йоду в метастатичній тканині при стимуляції рЛТТГ, а публікації на сьогодні містять лише випадки захворювання або невеликі неперспективні та нерандомізовані дослідження. Наразі недостатньо даних про результати, щоб рекомендувати терапію, опосередковану рЛТТГ, для всіх пацієнтів із віддаленими метастатичними захворюваннями, які отримують лікування ^{131}I .

Кілька опублікованих досліджень зазвичай показували, що рЛТТГ може стимулювати поглинання радіоактивного йоду в метастатичних ураженнях, але припускали, що стимуляція рЛТТГ може бути менш повною, ніж відміна гормону, для концентрації радіойоду в метастатичних ураженнях. Це може бути з кількох причин.

- По-перше, підвищення ТТГ, досягнуте за допомогою рЛТТГ, є більш різким, але набагато коротшим, ніж досягнуте ВГЩЗ. Більш тривала стимуляція ТТГ (яка проведена за допомогою ВГЩЗ) може призвести до посилення експресії клітин ДРЩЗ або транспортування NIS, що може призвести до більшого поглинання радіоактивного йоду.
- По-друге, нормальна залишкова тканина щитоподібної залози та метастатична тканина біологічно відрізняються. Неопластична тканина має набагато меншу здатність концентрувати йод і може вимагати більш глибокої стимуляції ТТГ, отриманої більше за допомогою ВГЩЗ, ніж за допомогою введення рЛТТГ. Однак порівняльні дані щодо цього конкретного питання відсутні.
- Нарешті, помітно швидше (на $\sim 50\%$) виведення радіоактивного йоду нирками за еутиреоїдних умов (введення рЛТТГ) порівняно з гіпотиреозними станами (ВГЩЗ) підвищує ймовірність того, що поглинена доза радіації (Гр, доставлена до уражень) за даної активності ^{131}I може істотно відрізнитися між двома методами стимуляції ТТГ. Фройденберг та ін. [57] повідомили про нижчі дози радіації на 1 ГБк введеної активності після рЛТТГ, ніж після ВГЩЗ у віддалених метастазах. Подібні результати були отримані в невеликому пілотному дослідженні Potzi et al. [58] з використанням кумулятивної активності ураження в mCi як сурогатний маркер дози ураження. Хоча візуальний аналіз сканування рЛТТГ після терапії показав концентрацію ^{131}I у більшості метастатичних ділянок, Rani et al. [59] нещодавно повідомили, що середній ефективний період напіврозпаду ^{131}I , середній 24-годинний % поглинання та середня доза поглиненого випромінювання пухлини на введений МБк (мКи) у легенях або скелетних метастазах були меншими під час протоколу рЛТТГ, ніж з протоколом ВГЩЗ. Незважаючи на ці докази, результати, отримані Tala et al. [60] у двох групах метастатичних пацієнтів, які отримували ^{131}I та готували рЛТТГ або TWH, були подібні, але дослідження має кілька обмежень, включаючи режим чотирьох ін'єкцій рЛТТГ.

Ці суперечливі та неточні дані є основними причинами, через які рЛТТГ поки що не можна рекомендувати для підготовки до лікування радіоактивним

йодом у пацієнтів з відомими неопластичними вогнищами або з високим ризиком їх наявності, за винятком тих, хто не може перенести відміни через основні супутні захворювання (наприклад, попередні церебральний інсульт або транзиторні ішемічні атаки, кардіоміопатія, гостра ниркова недостатність або серйозні психічні розлади) або пацієнти, у яких рівень ТТГ у сироватці крові не може бути підвищений через первинне або вторинне захворювання гіпофіза або функціонуючі метастази. В Італії Італійське агентство з лікарських засобів (AIFA) схвалило це використання у пацієнтів з метастатичним захворюванням, визначивши нові показання та додаткові критерії для реімбурсації рлТТГ на основі закону 648/96.

Оскільки була описана значна захворюваність від набряку метастатичної тканини після введення рлТТГ, рлТТГ слід застосовувати обережно пацієнтам із метастазами в «замкнених просторах» тіла, таких як мозок або хребет. Запровадження тимчасової терапії високими дозами кортикостероїдів рекомендується для спроби обмежити ризик гострого набряку пухлини, ймовірно, залежно від вищої васкуляризації ураження зі збільшенням набряку, ніж зростання реальної маси пухлини.

Потрібне велике, добре контрольоване проспективне дослідження в межах пацієнта, щоб вирішити клінічно важливе питання про те, чи істотно відрізняються дози ураження між двома методами стимуляції ТТГ. Поки дані такого дослідження не стануть доступними, ми пропонуємо зарезервувати лікування метастатичного ДРЩЗ за допомогою рлТТГ для пацієнтів, які не можуть переносити ВГЩЗ або підвищити рівень ТТГ шляхом ендогенної стимуляції ТТГ.

Пункт 18 Лікування радіойодом метастатичного захворювання: стандартні дози проти дозиметрії, максимальна кумулятивна активність, частота курсів лікування

Рекомендаційна заява

- a) Вибір активності радіоактивного йоду для застосування при лікуванні локально-регіонарних або віддалених метастазів ДРЩЗ можна визначити емпірично (фіксовані або емпіричні активності в діапазоні від 3,7 до 7,4ГБк, 100-200мКи) або за допомогою дозиметрії.
- b) Емпірична активність у діапазоні від 3,7 до 7,4ГБк (100-200мКи) є прийнятним варіантом для більшості пацієнтів. Активності ^{131}I , що перевищують 7,4ГБк (200мКи), не рекомендуються пацієнтам похилого віку (>70 років) і пацієнтам з нирковою недостатністю, оскільки потенційно може бути перевищено максимально допустиму поглинену дозу радіації (2Гр у крові).
У цих пацієнтів можна розглянути дозиметричний метод.
- c) Загальна кількість процедур, які можна провести в одного пацієнта, і час між двома процедурами не можуть бути точно встановлені. Рішення має бути індивідуальним і базуватися на кількох факторах, включаючи реакцію захворювання на лікування (наприклад, зменшення

розміру/кількості уражень та/або рівнів ТГ у сироватці), вік пацієнта та початок детерміністичних ефектів (наприклад, радіаційне ураження легень, пригнічення кісткового мозку та ураження слинних залоз). Однак повторне лікування бажано проводити не раніше ніж через 6-12 місяців після попереднього лікування.

Опис рекомендації

Хоча існують теоретичні переваги віддавати перевагу дозиметрії, на сьогодні день даних про результати недостатньо і не можна дати рекомендації щодо переваги дозиметрії над фіксованою активністю. Дозиметрія відіграє важливу роль у окремих випадках (наприклад, пацієнти з легеневидами метастазами або великими метастазами, літні пацієнти або пацієнти з незвичайними ситуаціями, такими як ниркова недостатність) і вона надзвичайно корисна в клінічних дослідженнях.

Було описано три основні підходи до вибору активності радіоїоду для лікування метастатичного захворювання.

Фіксована або емпірична активність

Усі пацієнти з певною клінічною ситуацією (наприклад, метастази в лімфатичні вузли, легені або кістки) отримують однаково активність радіоїоду [наприклад, 3,7 ГБк (100мКі) -7,4 ГБк (200мКі)]. Це найпростіший і поширений підхід, який використовується в клінічній практиці, з довгою історією використання, високим рівнем зручності та прийнятною частотою та важкістю ускладнень. Однак, враховуючи гетерогенність пацієнтів з метастатичним захворюванням, це, очевидно, найбільш довільний метод вибору терапії, який потенційно може призвести до недостатнього лікування одних пацієнтів і надмірного лікування інших.

Дозиметрія кісткового мозку (крові).

Другий підхід полягає у використанні кількісних методів для визначення максимально переносимої активності (МТА) радіоактивного йоду, який можна вводити в межах безпечної верхньої межі поглиненої дози до нецільових тканин, таких як кістковий мозок або легені, за наявності дифузних метастазів. За допомогою цієї методики активність ^{131}I розраховується для доставки максимум 2 Гр в цільну кров, щоб уникнути серйозної мієлосупресії. Крім того, утримання в організмі через 48 годин після введення радіоактивного йоду не повинно перевищувати 4,4 ГБк (120 мКі) за відсутності йоднагромаджуючих дифузних метастазів у легені або 2,96 ГБк (80 мКі) за наявності таких уражень. Теоретичне обґрунтування введення максимально толерантної активності радіоактивного йоду базується на концепції, згідно з якою максимальна безпечна призначена активність повинна мати більшу терапевтичну користь, ніж численні менші емпіричні активності, які можуть викликати нелетальні зміни в раковій тканині з подальшим відновленням клітин. Однак цей підхід не передбачає оцінки поглиненої дози опромінення

метастазами і максимальна толерантна активність може застосовуватися без будь-якого терапевтичного ефекту.

Дозиметрія на основі ураження

Метою цього методу є визначення активності радіоактивного йоду, яка доставляє рекомендовану поглинену дозу радіації до метастазів, одночасно мінімізуючи ризик для пацієнта. Традиційно рекомендована доза поглиненої радіації для успішного лікування метастатичного захворювання становить 80-120Гр (контрольна частота 80 %) [61]. Сильна сторона цього підходу полягає в більш вибіркового опроміненні окремих пацієнтів на основі їхніх індивідуальних потреб без збільшення опромінення популяції пацієнтів. Однак повідомляється про декілька недоліків кількісної дозиметрії пухлини, включаючи неповне руйнування пухлини через широкий діапазон поглинених доз ураження в одному пацієнті та в межах різних уражень, неможливість точної оцінки маси ураження у разі дисемінованих метастазів або метастазів неправильної форми ураження, недооцінка систематичних поглинених доз для уражень діаметром <5мм та/або з низьким поглинанням радіоактивного йоду.

У єдиному ретроспективному порівнянні між фіксованою активністю та дозиметрією не було виявлено різниці в результатах пацієнтів [62]. Загалом дозиметрія для конкретного пацієнта потребує ряду сцинтиграфічних сканувань і ресурсів персоналу. Декілька факторів можуть обмежити впровадження дозиметрії для конкретного пацієнта, наприклад брак знань і ноу-хау, брак медичних фізиків, які працюють у ядерній медицині, обмежений доступ до сканера та спеціального програмного забезпечення.

У випадку, якщо перевага надається дозиметрії, введена активність, розрахована на ураженнях, повинна бути знижена, якщо МТА в крові є нижчим за цю активність.

Пункт 19 «Емпіричне» лікування з радіоактивним йодом у пацієнтів з ТГ-позитивним/діагностичним СВТ-негативним показником: все таки показаний?

Рекомендаційна заява

- a) Емпіричне лікування за допомогою ^{131}I (100-150мКі, 3,7-5,2мБк) може розглядатися у пацієнтів з підвищеним рівнем ТГ у сироватці крові або швидким підвищенням рівня ТГ у сироватці крові або підвищенням рівня антитіл до ТГ і негативними макроскопічними структурними (УЗД, КТ, МРТ) або метаболічними зображеннями (^{18}F -ФДГ-ПЕТ/КТ).
- b) Якщо сканування після терапії є негативним і структурне захворювання є очевидним, подальшу терапію ^{131}I ніколи не слід застосовувати, а пацієнта слід класифікувати як рефрактерного до ^{131}I .
- c) Навпаки, якщо сканування після терапії показує наявність метастатичного захворювання, яке значно поглинає радіоактивний йод, можна розглядати подальші курси лікування, якщо є докази клінічної користі.

Опис рекомендацій

Після періоду великого ентузіазму на користь емпіричного лікування за допомогою ^{131}I у ТГ-позитивних/СВТ- негативних пацієнтів [63] останні дані показали, що користь від такої терапії майже незначна [64]. Таким чином, показання до емпіричної терапії ^{131}I були різко обмежені добре відібраними пацієнтами. Крім того, слід мати на увазі, що цей емпіричний підхід не відповідає першому принципу радіологічного опромінення, згідно з яким будь-яка радіологічна процедура або терапія повинні бути «виправданими». Крім того, цільова дозиметрія неможлива за цих обставин. ^{124}I ПЕТ/КТ) може надати більше інформації щодо цих пацієнтів.

Метою емпіричної терапії ^{131}I є, головним чином, допомога в локалізації захворювання та, сподіваємось, зменшенні пухлини. Перша мета досягається у третини пацієнтів. Терапевтичні переваги спостерігаються у меншості пацієнтів у вигляді зниження ТГ у сироватці крові або стабілізації розміру пухлини, особливо у випадку мікрометастазів у легенях. Однак доказів покращення виживаності немає.

Для прийняття рішення слід враховувати два основні фактори: рівень підвищення ТГ у сироватці крові та результати ^{18}F -ФДГ-ПЕТ. Що стосується рівнів ТГ, немає консенсусу щодо граничного рівня ТГ у сироватці крові, вище якого слід вводити емпіричну дозу ^{131}I . Крім того, надано докази того, що злегка підвищений стимульований сироватковий ТГ ($<10\text{нг/мл}$) може спонтанно знизитися без будь-якої терапії під час подальшого спостереження. Хорошим компромісом є використання граничних рівнів сироваткового ТГ, вище яких спонтанне зниження малоїмовірно, особливо коли ці рівні сироваткового ТГ або АТ ТГ з часом зростають.

Метастатичні ураження, які є позитивними на ^{18}F -ФДГ-ПЕТ переважно не концентрують ^{131}I . У цих умовах терапія ^{131}I навряд чи принесе користь, і через це рекомендується застосовувати емпіричну терапію ^{131}I переважно пацієнтам з негативним ^{18}F -ФДГ-ПЕТ.

Пункт 20 Побічні ефекти радіойодтерапії

Рекомендаційна заява

- a) Нудота, порушення смаку та набряк слинних залоз є найпоширенішими ранніми побічними ефектами. Рекомендовані заходи для запобігання пошкодженню слинних залоз включають гідратацію та вживання кислих цукерок або лимонного соку.
- b) Жінкам дітородного віку слід уникати вагітності протягом 6-12 місяців після прийому радіойоду.
- c) Залежно від клінічної ситуації терапію радіоактивним йодом можна відкласти до тих пір, поки жінки, які годують груддю, не припинять годувати груддю або зціджувати грудьми щонайменше на 3 місяці.
- d) Чоловіків, які отримують сукупну активність радіоактивного йоду $>400\text{мКі}$, слід проконсультувати щодо потенційних ризиків безпліддя.
- e) Незважаючи на присутність, ризик розвитку другого первинного злоякісного новоутворення (SPM) через терапію радіоактивним йодом у

пацієнтів з тривалим виживанням, вважається дуже малим і пов'язаний із кумулятивною активністю. Немає жодних доказів підвищення ризику SPM після одноразового введення радіоактивного йоду для абляційного лікування.

Опис рекомендацій

Терапія радіойодом зазвичай добре переноситься і в більшості випадків ранні детерміновані ефекти не мають клінічного значення. Однак, як вибір одноразової та сумарної активності, так і підготовка пацієнта (наприклад, використання проносних засобів, оральна гідратація, діуретики або короткий курс стероїдів) повинні бути точними, щоб мінімізувати ризик ранніх і пізніх побічних ефектів.

Основні детерміновані ефекти радіойодтерапії у пацієнтів з ДТК можуть стосуватися слинних залоз (порушення смаку, набряк, сіалоаденіт, ксеростомія, обструкція слинних проток), очей і носослізних залоз (ксерофтальмія, епіфора, кон'юнктивіт), статевої системи (гіпоспермія та азооспермія у чоловіків і тимчасова аменорея або олігоменорея у жінок), легень (дуже рідко гострий радіаційний пневмоніт і фіброз) і кісткового мозку (нейтропенія, низька кількість тромбоцитів і анемія) [65]. Більшість цих ефектів є ранніми та минулими, але деякі з них можуть стати постійними та проявлятися лише через кілька місяців або років після лікування, наприклад, пригнічення кісткового мозку, радіаційний легеневи фіброз, ранній початок менопаузи у жінок, олігоспермія у чоловіків та хронічна сухість очей.

Об'єктивна дисфункція слинних залоз [66] (аномальні результати сцинтиграфії, що визначаються як зниження секреції слини та фракції екскреції) значно частіше спостерігаються після терапії ^{131}I якщо порівнювати інтра-індивідуально (до прийому ^{131}I) у порівнянні з контрольною групою без впливу ^{131}I . Поширеність об'єктивної дисфункції слинних залоз після ^{131}I становила від 37 до 72%. Введена кумулятивна активність ^{131}I щодо об'єктивної дисфункції слинних залоз є важливим фактором ризику. Поширеність симптоматичної дисфункції слинних залоз нижча, ніж об'єктивної дисфункції (16-54 проти 37-72% відповідно), що вказує на те, що об'єктивна дисфункція слинних залоз може бути присутньою за відсутності симптомів. Симптоматична дисфункція слинних залоз добре корелювала з кумулятивною активністю ^{131}I .

Об'єктивна дисфункція слізної залози визначається як патологічний функціональний тест на слъозотечу (тест на слъозотечу Ширмера, час розриву слізної плівки тощо). Аномальна проба Ширмера на слъозу виявляється значно частіше у пацієнтів, які зазнали впливу I-131, порівняно з пацієнтами, які його не зазнали.

Що стосується дисфункції чоловічих статевих залоз [67], поширеність олігоспермії після впливу ^{131}I коливається від 25 до 50%. Концентрація ФСГ значно підвищується (від 35 до 100% відносно нормального діапазону) після терапії ^{131}I порівняно зі значеннями, виміряними до впливу ^{131}I , з

максимальним підвищенням ФСГ через 6 місяців після ^{131}I терапії. У середньому середні концентрації сироваткового ФСГ нормалізувалися через 18 місяців після останнього лікування ^{131}I . Однак у пацієнтів, які отримували високу активність ^{131}I , підвищується ризик розвитку стійких підвищених концентрацій ФСГ у сироватці крові. Середні концентрації лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у сироватці крові тимчасово збільшуються після терапії ^{131}I . Концентрація тестостерону в сироватці істотно не змінюється.

Оцінка функції жіночих гонад виявляє тимчасову аменорею та порушення менструального циклу у 20-27% пацієнток [68]. В одному дослідженні спостерігався значно нижчий вік менопаузи у пацієнтів з ДРЩЗ, які отримували ^{131}I , порівняно з суб'єктами, які не отримували терапію ^{131}I (49,5 проти 51,0 року). Більшість досліджень показали, що лікування ^{131}I не впливає на народжуваність у пацієнтів жіночої статі. Зменшення народжуваності, про яке повідомляють інші дослідження, можна пояснити можливим впливом терапії ^{131}I як на репродуктивний вибір, так і на здоров'я. В одному дослідженні було помічено, що загальний середній час до перших пологів після первинного встановлення ДРЩЗ значно довший у жінок, які отримували терапію ^{131}I , порівняно з пацієнтками, які не отримували (34,5 проти 26,1 місяців). Крім того, у цьому випадку не можна було виключити, що на цю затримку могли вплинути рекомендації лікарів уникати вагітності протягом 6-12 місяців після терапії ^{131}I або вона могла бути пов'язана з гормональним дисбалансом, спричиненим гіпотиреоїдним станом. Терапія ^{131}I не є фактором ризику викидня або передчасних пологів під час вагітності, яка наступила після введення ^{131}I . Однак в одному дослідженні було виявлено значно більше передчасних пологів у пацієнток, які отримували терапію ^{131}I , порівняно з пацієнтками, які не отримували (9,1 проти 1,4%). Не виявлено підвищення частоти вроджених аномалій у нащадків жінок, які раніше отримували ^{131}I .

Можлива індукція SPM є одним із найбільш важливих несприятливих ефектів лікування радіоактивним йодом, особливо коли кумулятивна активність була $>37\text{ГБк}$ ($>1000\text{мКи}$) [69]. Метааналіз двох великих багатоцентрових досліджень показав, що відносний ризик SPM після терапії радіоактивним йодом (порівняно з хворими на рак щитоподібної залози, які не отримували лікування радіоактивним йодом) був значно підвищений для солідних пухлин і лейкемії на 1,19 ([95% ДІ 1,04-1,36], $p < 0,010$) і 2,5 ([95% ДІ 1,13-5,53], $p < 0,024$), відповідно. Однак у всіх дослідженнях абсолютне підвищення ризику другого первинного злоякісного новоутворення, пов'язане з радіойодом, вважається дуже незначним. Ці дослідження показали підвищений ризик, пов'язаний зі збільшенням доз радіоактивного йоду, для слинних залоз, травного тракту та сарком м'яких тканин і кісток. Дослідження пацієнтів із ДРЩЗ низького ризику (T1N0 ПМКЩЗ) з реєстру SEER показало, що підвищений ризик лейкемії після радіойодтерапії був значно вищим (стандартизований рівень захворюваності 5,32 [95% ДІ 2,75-9,30] у молодих

людей (віком < 45) порівняно з літніми людьми (стандартизований рівень захворюваності 2,26 [95% ДІ 1,43-3,39])

Пункт 21 Визначення ^{131}I рефрактерної хвороби

Рекомендаційна заява

- а) Рак щитоподібної залози можна визначити як рефрактерний до ^{131}I , якщо підтверджено принаймні одну з наступних моделей:
- Наявність вимірних метастатичних уражень, які не поглинають радіоактивний йод, що демонструється негативним результатом сканування всього тіла з ^{131}I після терапії.
 - Наявність вимірних метастатичних уражень, які не поглинають радіоактивний йод, що продемонстровано негативним результатом сканування всього тіла з ^{131}I , навіть якщо вони супроводжуються іншими ураженнями, які все ще здатні поглинати ^{131}I .
 - Наявність вимірних метастатичних уражень, які, незважаючи на їхню здатність поглинати йод, збільшуються між курсами лікування ^{131}I , що вказує на неефективність терапії ^{131}I .

Опис рекомендації

ДРЩЗ вважається пухлиною з відмінним прогнозом, з виживаністю 93-95%. Початковою терапією, зокрема для пацієнтів середнього та високого ризику, є тотальна тиреоїдектомія плюс/мінус абляція залишкової тканини радіойодом. Переважно цієї початкової терапії достатньо для одужання пацієнтів. Близько 5% пацієнтів з ДРЩЗ виявляють віддалені метастази на момент встановлення діагнозу. Терапія ^{131}I є терапією вибору і лікування слід повторювати до тих пір, поки не буде виявлено поглинання ^{131}I . Приблизно 30% цих пацієнтів будуть вилікувані за допомогою цієї терапії, тоді як інші рано чи пізно стануть резистентними до ^{131}I і потребуватимуть іншої терапії. Загальна виживаність цієї групи пацієнтів може бути значно нижчою порівняно з іншими групами, які зберігають здатність поглинати радіоактивний йод.

Є докази, що середня кумулятивна активність ^{131}I , у межах якої ми можемо очікувати вилікування пацієнта з метастатичним ДРЩЗ, становить 22 ГБк (600 мКи). З цієї причини кілька авторів припускають, що після досягнення цієї загальної активності лікування ^{131}I слід припинити, а пухлину можна вважати резистентною до ^{131}I або рефрактерною. Хоча всі погоджуються, що пацієнти, які не вилікувались до досягнення цієї сукупної активності ^{131}I , ймовірно, ніколи не вилікуються за допомогою ^{131}I , кілька експертів переконані, що ті пацієнти, які демонстрували «стабільну хворобу» (тобто той самий розмір і однакову кількість уражень) при повторному лікуванні ^{131}I (кожні 12-18 місяців) не слід вважати резистентним або рефрактерним до ^{131}I . Цих пацієнтів слід продовжувати лікувати ^{131}I до тих пір, поки не буде підтверджено клінічної користі, а стабільність захворювання можна вважати клінічною користю, особливо якщо пацієнт має добрий загальний стан здоров'я.

У пацієнтів з метастатичним ДРЩЗ нерідко спостерігається гетерогенна поведінка поглинання ^{131}I у різних метастатичних ураженнях. Ця картина є досить типовою для пацієнтів з великими та множинними метастазами, як продемонстрували дослідження з ^{124}I -ПЕТ-КТ [70]. У цих випадках досить часто можна спостерігати феномен «flip-flor», який описує ситуацію одночасних метастатичних уражень, які є або негативними за ^{18}F -ФДГ-ПЕТ, але позитивними за ^{131}I СВТ, або позитивними за ^{18}F -ФДГ-ПЕТ, але негативними за ^{131}I СВТ. Крім того, було добре продемонстровано, що позитивний результат ^{18}F -ФДГ-ПЕТ сам по собі є поганим прогностичним фактором для виживання незалежно від здатності метастатичних уражень поглинати йод [54]. На основі цих спостережень ^{18}F -ФДГ-ПЕТ позитивні метастатичні ураження можна вважати резистентними або рефрактерними до ^{131}I .

Пункт 22 Яка роль системної терапії (інгібітори кінази, традиційна хіміотерапія) у лікуванні метастатичного ДРЩЗ?»

Рекомендаційна заява

- a) Перед вибором системної терапії слід провести ретельний скринінг, щоб визначити, чи є одне або кілька уражень кандидатами на локальну терапію.
- b) Пацієнтам із місцево-поширеним та/або метастатичним ^{131}I рефрактерним захворюванням, яке швидко прогресує, має значну симптоматику та/або має загрозові для життя ураження, які не підходять для локальної терапії, слід розглянути можливість системного лікування.
- c) Основна роль системної терапії полягає у зниженні швидкості росту та/або зменшенні важкості пухлини для покращення виживаності пацієнтів без прогресування та, можливо, для контролю симптомів, пов'язаних з неопластичним захворюванням.
- d) Зараз інгібітори мультикінази, схвалені FDA та ЕМА (Сорафеніб і Ленватиніб), вважаються системною терапією першої лінії для поширених, резистентних до ^{131}I та прогресуючих ДРЩЗ.
- e) Традиційна хіміотерапія більше не показана, за винятком випадків, коли ІТК неефективні або не можуть бути використані.
- f) Пацієнти зі стабільною ^{131}I резистентною метастатичною хворобою без будь-яких симптомів, з повільним прогресуванням під час спостереження та без метастатичних уражень із ризиком для життя можуть перебувати під активним наглядом через регулярні проміжки часу (3-12 місяців) за допомогою візуалізації поперечного перерізу під ТТГ супресивною тиреоїдною гормональною терапією.

Опис рекомендації

Системну терапію слід розпочинати, коли прогресування місцевого або метастатичного захворювання задокументовано за допомогою рентгенологічного зображення та відповідно до критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST). У деяких випадках (наприклад, велика пухлина,

високий ризик компресії або інфільтрації сусідніх органів) системну терапію можна розпочати навіть за відсутності підтвердженого прогресування.

Проте, якщо прогресування захворювання або його ризик пов'язані з одним ураженням, яке можна вилікувати за допомогою локальної терапії, селективні методи лікування (тобто термоабляція, зовнішня променева терапія, ін'єкція етанолу, хемоемболізація, місцеве хірургічне лікування тощо) є кращими показаннями та наполегливо рекомендованими.

Наразі ІТК є системною терапією першого вибору, оскільки хіміотерапія, як монопрепаратом, так і в комбінації, ніколи не давала тривалої клінічної користі. Наразі доступні два препарати, Сорафеніб [71] і Ленватиніб [72], які, як було продемонстровано, значно покращують виживання без прогресування у пацієнтів, які отримували цей препарат, порівняно з тими, хто отримував плацебо. Крім того, обидва дослідження показали також значне підвищення рівня об'єктивної відповіді у пацієнтів, які отримували препарати, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Однак слід зазначити, що продовження виживання ніколи не було продемонстровано в клінічних дослідженнях. Це не означає, що немає ніякої користі для виживання через систематичну помилку, пов'язану з можливістю переходу пацієнтів у групі плацебо на ІТК, коли у клінічних дослідженнях була відкрита сліпа інформація.

Якщо під час терапії ІТК виявлено прогресування захворювання, показаний перехід на інший ІТК на основі доказів того, що другий препарат має високі шанси на ефективність.

Оскільки ІТК є цитостатичними, але не цитотоксичними препаратами, їх слід розпочинати при прогресуванні хвороби. Однак, оскільки вони також є потужними антиангіогенними препаратами, очікується швидка деваскуляризація та подальше зменшення пухлинних уражень. Ця остання діяльність також може мати значний вплив на симптоми через компресію або інфільтрацію інших органів.

Пункт 23 Терапія L-T4 після тотальної тиреоїдектомії або гемітиреоїдектомії

Рекомендаційна заява

Ступінь пригнічення ТТГ після початкового лікування

Ступінь початкового пригнічення ТТГ залежить від класифікації ризику після початкового лікування. Також слід враховувати вік і супутні захворювання.

- а) Пацієнти з раком щитоподібної залози високого ризику АТА: початкове пригнічення ТТГ до $< 0,1$ мОд/л, якщо немає протипоказань через супутні захворювання;
- б) Пацієнти з раком щитоподібної залози середнього ризику АТА: початкове пригнічення ТТГ до $0,1-0,5$ мОд/л;
- с) Пацієнти з низьким ризиком АТА, які пройшли або не пройшли остаточну абляцію та мають невизначальний рівень ТГ у сироватці: ТТГ у межах норми ($0,5-2$ мОд/л);

- d) Пацієнти з низьким ризиком АТА, які пройшли остаточну абляцію та мають низькі рівні сироваткового ТГ: ТТГ може підтримуватися на рівні або трохи нижче нижньої межі норми (0,1-0,5 мОд/л);
- e) Пацієнти з низьким ризиком АТА, які перенесли гемітиреоїдектомію: ТТГ можна підтримувати в середньому або нижньому референтному діапазоні (0,5-2 мОд/л).

Примітка: у пацієнтів, які пройшли гемітиреоїдектомію та проживають у країні з дефіцитом йоду, лікування L-Т4 може бути розглянуто для зменшення ТТГ-індукованої вузлової гіперплазії залишкової частки щитоподібної залози, враховуючи вік, рівень ТТГ та ультразвукові характеристики решти частки.

Ступінь пригнічення ТТГ під час спостереження [1]

Ступінь пригнічення ТТГ залежить від поточної класифікації ризику. Також слід враховувати вік і супутні захворювання.

- a) Пацієнти зі структурною неповною відповіддю на терапію, незалежно від початкової класифікації ризику АТА: ТТГ слід підтримувати < 0,1 мОд/л за відсутності конкретних протипоказань.
- b) Пацієнти з неповною або невизначеною біохімічною відповіддю на терапію, незалежно від початкової класифікації ризику АТА: ТТГ слід підтримувати на рівні від 0,1 до 0,5 мОд/л за відсутності конкретних протипоказань.
- c) Пацієнти з відмінною (клінічно та біохімічно вільні від хвороби) відповіддю на лікування, незалежно від початкової класифікації ризику АТА: ТТГ можна підтримувати в межах низьконормального референтного діапазону (0,5-2,0 мОд/л).
- d) Пацієнти, які не пройшли остаточну абляцію або ад'ювантну терапію з нормальним УЗД щитовидної залози та низьким або невизначеним рівнем ТГ у сироватці крові, а також ТГ або АТ ТГ, які не підвищуються: ТТГ може піднятися до референтного діапазону (0,5-2 мОд/л) (Рис. 1).

		Після первинного лікування				
		АТА високий ризик	АТА проміжний ризик	Низький ризик ¹³¹ I так або ні Невизначальний ТГ і негативні АТ ТГ	Низький ризик ¹³¹ I так Низький ТГ і негативні АТ ТГ	Низький ризик Гемітиреоїдектомія
	ТТГ	<0,1	0,1-0,5	0,5-2	0,1-0,5	0,5-2
Супутні захворювання та/або вік >65 років	ТТГ	0,1-0,5	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-2

		Під час спостереження			
		Структурна неповна відповідь	Біохімічна неповна або невизначена відповідь	Повна відповідь	Без абляції ¹³¹ I Повна відповідь
	ТТГ	<0,1	0,1-0,5	0,5-2	0,5-2
Супутні захворювання та/або вік >65 років	ТТГ	0,1-0,5	0,5-2	0,5-2	0,5-2

Рисунок 1 Цільові рівні ТТГ після початкового лікування та під час подальшого спостереження відповідно до стратифікації ризику

Опис рекомендації

Ретроспективні та проспективні дослідження продемонстрували, що пригнічення рівня ТТГ нижче 0,1 мОд/л може покращити результати у пацієнтів із раком щитоподібної залози високого ризику, хоча жодних доказів користі для пацієнтів із низьким ризиком не було задокументовано. Вищі ступені пригнічення до <0,03 мОд/л можуть не принести додаткової користі. Майже всі наявні дані про застосування супресивної гормонотерапії стосуються пацієнтів, які перенесли повну тиреоїдектомію, тоді як доступних даних для визначення цільових показників ТТГ у пацієнтів з низьким ризиком, які перенесли гемітиреоїдектомію, мало або взагалі немає.

Побічні ефекти пригнічення ТТГ можуть включати відомі наслідки субклінічного тиреотоксикозу, включаючи загострення стенокардії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, підвищений ризик фібриляції передсердь у літніх пацієнтів, і підвищений ризик остеопорозу у жінок у постменопаузі.

Таким чином, необхідний баланс між потенційною користю від пригнічення ТТГ щодо рецидиву або прогресування пухлини та ризиком субклінічного тиреотоксикозу, особливо у пацієнтів із високим ризиком негативного впливу на серце та кістки. Якщо супресивна гормонотерапія є абсолютним показанням, допоміжну терапію добавками кальцію, вітаміном D та іншими агентами, що зміцнюють кісткову тканину (бісфосфонати, деносумаб тощо) слід розглянути у жінок у пери- та постменопаузі з ризиком втрати кісткової маси.

Нарешті, відповідний ступінь пригнічення ТТГ за допомогою терапії гормонами щитоподібної залози під час подальшого спостереження досі невідомий, особливо у пацієнтів із високим ризиком, у яких хвороба зникла після початкового лікування. Це пояснюється наявністю суперечливих даних: деякі дослідження вказують на те, що ступінь пригнічення ТТГ є незалежним предиктором рецидиву, а інші показують, що ступінь пригнічення ТТГ не корелює з результатом.

Пункт 24 Правові питання лікування раку щитоподібної залози

Підстава

Частота медичних та юридичних питань при лікуванні раку щитоподібної залози зростає в усьому світі, а також в Італії, особливо в умовах хірургічного лікування. Знання про характер і частоту такої проблеми після операції на щитоподібній залозі недостатні; однак, очевидно, що післяопераційний параліч поворотного гортанного нерва та гіпопаратиреоз є основними причинами претензій щодо недбалості хірургічної операції. Немає конкретних даних щодо масштабу медичних і юридичних суперечок щодо лікування раку щитоподібної залози в Італії.

Рекомендаційна заява

- a) Національні настанови з клінічної практики не обов'язково можуть становити правовий стандарт надання медичної допомоги в юрисдикції.
- b) В Італії зараз обговорюється закон щодо регулювання професійної відповідальності медичного персоналу. Цей закон передбачає ряд змін порівняно з чинним законодавством, особливо щодо криміналізації медичних процедур. Він встановлює набір правил, які б регулювали конфлікти у сфері судової експертизи.
- c) Належна інформована згода є основою для зменшення медичних конфліктів. Важливо встановити відносини союзу і співпереживання між лікарем і пацієнтом.

Опис рекомендації

Цей документ призначений для прийняття клінічних рішень. Основна мета цієї консенсусної заяви полягає в мінімізації потенційної шкоди від надмірного лікування у більшості пацієнтів із низьким ризиком смертності та захворюваності, пов'язаних із захворюванням, при належному лікуванні та моніторингу пацієнтів із вищим ризиком. Цей документ не слід тлумачити як заміну клінічного судження, і його слід використовувати як доповнення до інформованого спільного обговорення складних питань між пацієнтом і медичним працівником.

Безпека лікування є невід'ємною частиною права на охорону здоров'я та забезпечується в інтересах особи та суспільства.

(Кримінальна відповідальність спеціаліста в галузі охорони здоров'я). Спеціаліст медичного закладу, який під час виконання своєї діяльності через недосвідченість спричинив смерть або тілесні ушкодження пацієнта, несе відповідальність за правопорушення, зазначені лише у випадках грубої недбалості. Наслідки положень першого абзацу виключають грубу недбалість, якщо, з урахуванням відповідних особливостей випадку, вони відповідають належній практиці клінічної допомоги та рекомендаціям, наданим у настановах, як визначено та опубліковано відповідно до закону.

Інформована згода: пацієнти повинні бути належним чином проінформовані спеціалістом про показання до індивідуального лікування або можливі альтернативні методи лікування, очікувані переваги терапії, її загальні та специфічні ускладнення та можливу реабілітаційну терапію, а також клінічні наслідки потенційних постійних травм, особливо після операції. Надана інформація має бути чітко пояснена, повна та оперативна. Після надання максимально повної інформації лікар бере згоду пацієнта на проведення терапії, особливо беручи до уваги будь-яке вираження незгоди, навіть щодо окремих аспектів процедури або її потенційних наслідків [73, 74]. Надання інформації та інформована згода повинні попередньо підписуватися під час першого амбулаторного візиту та поновлюватися під час госпіталізації, особливо якщо минуло достатньо часу, щоб початкові умови могли змінитися. Насправді, пацієнту необхідно надати можливість детально обговорити зі своїм лікарем (або

іншими довіреними особами) отриману інформацію та, за бажанням, отримати інформацію про медичний заклад, де він чи вона буде проходити лікування та/або про команду, яка буде проводити терапію. Враховуючи особливості терапевтичного втручання у випадку хірургічного втручання (часткове або повне видалення щитоподібної залози та вузлів шиї, центральних або бічних) та його можливі наслідки для фізичної цілісності суб'єкта, необхідно, щоб письмова документація про поінформовану та добровільну згоду була збережена, а процес інформованої згоди задокументований у спеціальній примітці до таблиці.

2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?

Показання до післяопераційної радіойодтерапії при диференційованому раку щитоподібної залози

Рекомендація: 1 Стратифікація факторів ризику для оцінки необхідності застосування післяопераційного радіоактивного йоду.

Рішення про післяопераційну терапію радіоактивним йодом слід приймати на основі початкових прогностичних показників смерті та рецидиву раку щитоподібної залози, включаючи, серед іншого, хірургічний та патологічний висновок, а також результати вимірювання сироваткового ТГ та УЗД шиї, отримані після операції.

Очікувана користь від післяопераційної терапії радіоактивним йодом залежить від індивідуального ризику пацієнта (табл. 2).

Таблиця 2

Рекомендація	Фактори, які слід враховувати
РЙТ має ґрунтуватися на початкових прогностичних показниках ризику смерті, пов'язаної з РЦЗ та ризику рецидиву.	-Групи ризику АТА: (1) низький; (2) проміжний; (3) високий -Післяопераційна оцінка: (1) УЗД шиї; (2) тиреоглобулін
Застосування ^{131}I як ад'ювантної терапії або показаного лікування відомого захворювання група високого ризику	-Загальна виживаність і виживаність без захворювань покращуються завдяки радіойодтерапії -Слід розглядати активність >3700 МБк

Рекомендація	Фактори, які слід враховувати
У категорії середнього ризику – радіойодтерапія може бути показана залежно від індивідуальних факторів ризику	-Найбільша користь у пацієнтів: (1) похилого віку; (2) з агресивною гістологією; (3) збільшення об'єму метастатичних л/вузлів; (4) екстранодальне поширення пухлини; (5) множинні N1; (6) та/або метастази в лімфатичні вузли за межами центральної частини ший -Очікуються остаточні результати проспективних випробувань
У пацієнтів з низьким ризиком слід проводити радіойодтерапію на основі індивідуальних модифікаторів ризику	-Радіойодтерапія не показана при ПМКЩЗ <1 см (одно- або мультифокальній) -Аномальний результат УЗД ший або високий ТГ можуть вказувати на необхідність радіойодтерапії
рлТТГ є кращим для стимуляції ТТГ	-Показаний для усіх активностей радіоактивного йоду -Показаний у всіх групах ризику, крім метастатичного захворювання
Активність 1 110 МБк настільки ж ефективна, як і вищі активності для абляції залишкової щитоподібної залози	-Якщо пацієнти з низьким ризиком направляються на абляцію залишків щитоподібної залози, активність 1 110 МБк слід вважати більш повною та безпечнішою, ніж вищу активність.
Перед радіойодтерапією діагностичне сканування рутинно не проводиться	-Радіоактивний йод низької активності перед радіойодтерапією може приголомшити та знизити ефективність лікування.
Перед радіойодтерапією слід уникати будь-яких йодовмісних препаратів	-Можна порадити дієту з низьким вмістом йоду

8-е видання класифікації TNM індивідуалізує пацієнтів із низьким ризиком смерті, пов'язаної з раком щитоподібної залози (<2%), які представляють переважну більшість пацієнтів з ДРЩЗ та невелику підгрупу пацієнтів (5–10%), для яких ризик вищий (16).

Ризик персистуючого або резидуального захворювання дійсно вищий, ніж ризик смерті, пов'язаної з раком, і АТА визначила три групи пацієнтів з різним ризиком рецидиву (8):

- **Категорія високого ризику АТА (>20%)** включає пацієнтів із:
 - i. макроскопічною інвазією пухлини в м'які тканини навколо щитоподібної залози;
 - ii. неповною резекцією пухлини;
 - iii. віддаленими метастазами;

- iv. післяопераційним сироватковим ТГ, що свідчить про віддалені метастази;
 - v. патологічним N1 з будь-яким метастатичним лімфатичним вузлом ≥ 3 см у найбільшому розмірі; та
 - vi. фолікулярним раком щитоподібної залози з великою інвазією в судини (>4 вогнищ інвазії в судини). Ці пацієнти також мають високий ризик смерті через рак.
- **Категорія проміжного ризику АТА (5–20%)** включає пацієнтів із:
- i) мікроскопічною інвазією пухлини в м'які тканини навколо щитоподібної залози;
 - ii) агресивною гістологією (наприклад, з висококлітинною карциномою, hobnails (цвяхоподібною карциномою);
 - iii) ПМКЩЗ із інвазією в судини;
 - iv) клінічний N1 або >5 патологічних N1 з усіма N1 <3 см у найбільшому розмірі;
 - v) мультифокальною папілярною мікрокарциномою з мікроскопічною інвазією пухлини в перитиреоїдні м'які тканини та мутацією BRAFV600E (якщо відомо); пухлина розміром понад 1 см із мутацією BRAF v600E може спричинити проміжний ризик рецидиву, але це ще не доведено на основі проспективного дослідження.
- **Категорія низького ризику АТА ($<5\%$)** визначається як:
- i) внутрішньотиреоїдна ПМКЩЗ без інвазії в судини, з або без метастазів у лімфатичні вузли малого об'єму (клінічна N0 або ≤ 5 патологічна N1, усі $<0,2$ см у найбільшому розмірі);
 - ii) внутрішньотиреоїдний інкапсульований фолікулярний варіант папілярного раку щитоподібної залози або внутрішньотиреоїдний добре диференційований фолікулярний рак із капсульною або незначною судинною інвазією (<4 залучених судин);
 - iii) інтратиреоїдні ПМКЩЗ з BRAF «дикого» типу або мутацією BRAF (якщо відомо). Отже, мінімальне екстратиреоїдне розширення, здається, мало впливає на результат, і в класифікації TNM 2017 року щодо ризику смерті, пов'язаної з раком щитоподібної залози, більше не враховується. Кілька досліджень не виявили різниці у безрецидивній виживаності між пацієнтами з мінімальним екстратиреоїдним розширенням або без нього, а застосування радіоактивного йоду не пов'язувалось з виживаністю або рецидивом (17, 18, 19).

Важливо зазначити, що, незалежно від категорії ризику, результати післяопераційного УЗД ший, виконаного безпосередньо після операції (тобто від 2 тижнів до 2 місяців), і вимірювання ТГ у сироватці крові, отримані через 2 тижні до 2 місяців (бажано понад 6 тижнів) або більше після операції відіграють ключову роль у відборі пацієнтів для радіойодтерапії (20, 21, 22, 23). Докази підтверджені біопсією метастазів у лімфатичних вузлах та/або нестимульованих післяопераційних значень ТГ вище граничного порогового

рівня (наприклад, >2 нг/мл) повинні призвести до вибору отримання радіоактивного йоду.

Кожного разу, коли оцінюються фактори ризику та вибір пацієнтів для тотальної тиреоїдектомії та призначення радіоактивного йоду, слід також враховувати значні відмінності між країнами, такі як фактори навколишнього середовища, доклінічної допомоги та охорони здоров'я.

Рекомендація: 2 Застосування терапії ^{131}I в якості ад'ювантної терапії

Застосування терапії ^{131}I в якості ад'ювантної терапії для лікування відомого захворювання показано пацієнтам із групи високого ризику категорії рецидиву або з відомим структурним захворюванням. У цьому випадку перевага надається радіоактивному йоду високої активності (≥ 3700 МБк) в порівнянні з радіоактивним йодом низької активності.

Ця рекомендація ґрунтується на доказах ретроспективних або неконтрольованих проспективних досліджень стосовно того, що після застосування радіоактивного йоду післяопераційно покращуються загальна виживаність і виживаність без захворювань (24). У цій ситуації призначення радіоактивного йоду явно призначається більше в якості ад'ювантної терапії або лікування відомого захворювання, а не для абляції залишку щитоподібної залози.

При виборі активності необхідно враховувати точну мету. Немає жодних доказів того, що ад'ювантна терапія в активності понад 3700 МБк в подальшому покращить прогноз. Для лікування відомого захворювання в літературі існують різні думки щодо того, чи корисні стандартні активності >3700 МБк чи дозиметрично визначені активності принесуть користь. Однак єдина доступна велика порівняльна серія (25) не показала жодної користі дозиметрії або активності >3700 МБк.

Рекомендація 3 Радіойодтерапія у категорії середнього ризику

У категорії середнього ризику може бути показана терапія радіоактивним йодом, яку слід адаптувати відповідно до індивідуальних випадків.

Найбільшу користь від післяопераційної терапії ^{131}I можна очікувати у пацієнтів похилого віку, з агресивною гістологією, збільшенням об'єму ураження вузлів, екстранодальним розширенням пухлини, множинними метастазами N1 та/або лімфатичних вузлів за межами центральної частини ший. У цих пацієнтів радіойодтерапія може бути призначена як ад'ювантне лікування.

У пацієнтів із мінімальною екстратиреоїдною інвазією, мікроскопічними або невеликими метастазами в лімфатичні вузли та інтратиреоїдною ПМКЩЗ із мутацією BRAFV600E радіойодтерапія може бути призначена на основі післяопераційного ТГ та УЗД ший. Дійсно, у цієї категорії пацієнтів користь радіойодтерапії є суперечливою (26, 27). Крім того, слід враховувати, що пацієнти похилого віку, пацієнти з агресивною гістологією та пацієнти з мутаціями BRAF часто не накопичують радіоактивний йод (28, 29).

Агресивні гістології, такі як висококлітинний варіант, стовпчастий і цвяхоподібний (hobnail) варіанти мають вірогідність зниженого поглинання радіоактивного йоду, а мутації BRAF виявлені більш поширеними у цих пухлинах, ніж у класичній ПМКЩЗ. Як уже згадано, багато пухлин з агресивною гістологією, не експресують симпортер натрію/йоду NIS і не поглинають радіоактивний йод. Це основа для протоколів повторної диференціації, і таким пацієнтам краще запропонувати взяти участь у клінічних випробуваннях, ніж лікувати наосліп.

Sacks et al (30) виявили, що виживаність при певній причині була покращена у пацієнтів віком >45 років з первинними пухлинами >4 см, мікроскопічною екстратиреоїдною інвазією та/або метастазами в лімфатичні вузли (UICC/AJCC TNM стадія III). Неясно, чи молодші пацієнти з метастазами в лімфатичні вузли отримують таку ж користь від терапії радіоактивним йодом. У своєму метааналізі Sacks et al. (30) дійшли висновку, що післяопераційний ^{131}I не покращував виживаність або рецидиви у пацієнтів віком <45 років з мікроскопічними метастазами в центральні відділи лімфатичних вузлів, тоді як користь була невизначеною при наявності бічних або макроскопічних метастазів у лімфатичні вузли. Агресивні варіанти ПМКЩЗ, такі як дифузно-скерозуючий варіант (ДСВ) і висококлітинний варіант (ВКВ), асоціювалися зі зниженою загальною виживаністю пацієнтів з ПКЩЗ проміжного ризику. Пацієнти з ДСВ і ВКВ, які не отримували радіоактивний йод, мали в 4,9 і 2,1 рази більше шансів померти порівняно з пацієнтами, які отримували радіоактивний йод (31, 32). Крім того, в іншому дослідженні після виключення агресивних варіантів загальна виживаність була кращою у пацієнтів середнього ризику з метастазами в лімфатичні вузли та/або екстратиреоїдною інвазією, які отримували радіоактивний йод (33). Радіоактивний йод асоціювався зі зниженням ризику смерті на 29%, включаючи пацієнтів молодше 45 років (36% зниження ризику смерті). Абсолютна різниця ризику щодо загальної виживаності оцінюється в 1% у молодших (<45 років) і 4% у старших (≥ 65 років) пацієнтів відповідно. При цьому (34) як діти, так і дорослі з MACIS <6 ПКЩЗ мають <1% шансів впродовж 30 років померти від специфічної причини.

Рекомендація 4 Радіойодтерапія у пацієнтів з низьким ризиком

У пацієнтів з низьким ризиком користь терапії ^{131}I є питанням інтенсивних наукових дебатів і рішення про проведення радіойодтерапії повинні базуватися на наявності індивідуальних модифікаторів ризику.

Серед експертів точаться суперечливі дискусії щодо того, чи корисно післяопераційне введення ^{131}I пацієнтам з низьким ризиком. В абсолютному вираженні у цих пацієнтів ризик смерті від захворювання становить менше 1%, а ризик стійкого/рецидивуючого захворювання низький (2–3%). Таким чином, проблема полягає в тому, щоб визначити тих пацієнтів, яких слід лікувати радіоактивним йодом, і уникнути терапії пацієнтів, які потенційно не матимуть користі від процедури. Важко уявити, що ретроспективні дослідження можуть

продемонструвати будь-яку користь з точки зору виживаності без захворювань, коли загальний ризик становить лише 2–3%. Як підсумовано в метааналізі Sawka et al. у 2008 р. (28) з оновленням Verburg у 2020 р. на основі літератури останнього десятиліття (35), результати не є послідовними. Деякі автори повідомляють про користь застосування радіоактивного йоду навіть у пацієнтів з неметастазуючими мікрокарциномами, тоді як інші групи не знаходять жодної користі. Тенденція до більших груп і більш тривалого спостереження, здається, слабо асоціюється з демонстрацією користі радіоактивного йоду, але непослідовно в доступних звітах. Незважаючи на те, що всі автори вивчають одне й те саме захворювання та той самий терапевтичний метод, неоднорідність результатів показує, що ймовірно великі та важливі джерела неоднорідності результатів досі не виявлені та не достатньо вивчені. Винятком із цієї невизначеності є пацієнти з аномальним ультразвуковим дослідженням та/або підвищеним рівнем ТГ (24, 36, 37, 38, 39).

Абляція залишків пухлини радіоактивним йодом навряд чи покращить результат ПМКЩЗ (<1 см, одно- або мультифокальна) за відсутності інших особливостей підвищеного ризику (40, 41), тому радіойодтерапію не слід застосовувати у цих пацієнтів. Однак пацієнти з низьким ризиком із післяопераційним визначенням ТГ у сироватці крові, зокрема, коли він перевищує пороговий рівень, наприклад, 2 нг/мл на LT4 або >5–10 нг/мл після стимуляції ТТГ або з аномальними результатами УЗД є вищий ризик рецидиву, тому можна розглянути терапію радіоактивним йодом, хоча немає доказів того, що вона може покращити виживаність без захворювання. Наразі тривають два великі рандомізовані дослідження у Франції (ESTIMABL 2) та Великобританії (Ion), у яких порівнюють результати лікування пацієнтів з низьким ризиком, які отримують післяопераційну радіойодтерапію, і пацієнтів, які її не отримують. У дослідженні ESTIMABL 2 рандомізували 776 пацієнтів з низьким ризиком ДРЩЗ для подальшого спостереження без ад'ювантного лікування радіоактивним йодом або для ад'ювантного лікування радіоактивним йодом 1 110 МБк після стимуляції рлТТГ. Перші результати показали, що через 3 роки після рандомізації кількість пацієнтів без змін, визначена новим введенням радіоактивного йоду, хірургічним втручанням або біологічними аномаліями були подібними в обох групах (42). Результати дослідження свідчать про те, що в цій групі пацієнтів з ДРЩЗ немає потреби в абляції залишкової тканини.

Навпаки, ризик стійкого захворювання складає приблизно 1,5%, коли сироватковий ТГ не визначається на лікуванні LT4 або <1 нг/мл після стимуляції ТТГ. Ці пацієнти потенційно не матимуть користі від абляції радіоактивним йодом. Крім того, навіть якщо радіойодтерапія не проводиться після операції, клінічні рецидиви можна успішно лікувати пізніше.

Рекомендація 5 Підготовка до введення радіоактивного йоду

рлТТГ під час лікування LT4 має бути переважним методом підготовки до введення радіоактивного йоду.

Абляція залишкової пухлини історично проводилася після тривалої відміни LT4 для підвищення рівня ендogenous ТТГ до рівнів, достатніх для індукції надійного захоплення радіоактивного йоду клітинами щитоподібної залози. Однак це викликає гіпотиреоз із значним зниженням якості життя, яке може тривати до 2-3 місяців. Емпірично оцінено, що ТТГ >30 мОД/л є хорошим пороговим показником (43), але жодне порівняльне дослідження не підтвердило це припущення, а новіші результати, здається, суперечать цьому припущенню (44). Щоб відмінити гормони щитоподібної залози, використовуються два можливі підходи:

- i) перехід з LT4 на трийодтиронін (L-T3) на 2–3 тижні (3, 4), а потім припинення LT3 на 2 тижні, або
- ii) припинення LT4 на 3–4 тижні без переходу на LT3. Будь-який метод значно знизить якість життя. В якості альтернативи також було запропоновано індукцію менш вираженого гіпотиреозу (зменшення LT4 вдвічі від початкової дози) (45).

Вже майже два десятиліття існує другий метод підготовки до терапії радіоактивним йодом: внутрішньом'язево введення екзогенного рлТТГ 0,9 мг протягом 2 днів поспіль з введенням радіоактивного йоду на наступний день після другої ін'єкції рлТТГ. Проспективне багатоцентрове рандомізоване дослідження продемонструвало, що залишкова абляція з 3 700 МБк однаково ефективна після стимуляції рлТТГ або тривалої відміни тиреоїдних гормонів (46). В іншому дослідженні показало, що показник абляції залишків з застосуванням 1850 МБк ¹³¹I був аналогічним як при відміні, так і з підготовчим застосуванням рлТТГ (47). Нещодавно було опубліковано два рандомізованих дослідження не меншої ефективності, у яких порівнювали низьку та високу активності радіоактивного йоду, кожне в комбінації рлТТГ або відміною тиреоїдних гормонів (ВГЩЗ) (4,5). Більшість пацієнтів мали «низький ризик», але деякі пацієнти з «проміжним ризиком» (з метастазами в лімфатичні вузли або з мінімальною екстратиреоїдною інвазією) також були включені до британського дослідження HiLo (5). Показники абляції залишкової пухлини були аналогічними в усіх групах, незалежно від використовуваного методу стимуляції ТТГ, і автори дійшли висновку, що рлТТГ однаково ефективний для підготовки пацієнтів з низьким ризиком до абляції залишкової пухлини. Крім того, було встановлено, що короткострокові показники рецидивів у пацієнтів, яких готували відміною гормонів щитоподібної залози або рлТТГ, були аналогічними показникам у пацієнтів як з низьким (11, 48), так і середнім ризиком (49, 50). Крім того, підготовка пацієнтів із застосуванням рлТТГ асоціюється із збереженням якості життя (46, 51) і зменшує дозу радіації, поглинену всім тілом (38, 39) та тривалість госпіталізації (6, 41, 43, 52). Оскільки використання рлТТГ схвалено для «абляції» при будь-якій активності радіоактивного йоду, як у

Сполучених Штатах, так і в Європі, у будь-якого пацієнта, за винятком пацієнтів із віддаленими метастазами, рекомендовано використовувати рлТТГ як бажаний метод підготовки до введення I-131 у пацієнтів у рамках реєстру.

Рекомендація 6 Активність ^{131}I , яку слід використовувати для післяопераційної абляції залишків щитоподібної залози

Активності 1 110 МБк настільки ж ефективні, як і вищі активності для абляції імовірно доброякісних залишків пухлин щитоподібної залози.

Хоча є тенденція до більш високих показників абляції у пацієнтів із великими залишками пухлин щитоподібної залози, порівняно з показниками в минулому, аналогічні показники успішності абляції залишків повідомлялися при використанні активності ^{131}I від 1 110 до 3 700 МБк (47, 48, 49, 50). Рандомізоване дослідження з підготовкою з рлТТГ показало, що показники абляції були порівнянними при застосуванні 1 850 МБк або 3 700 МБк (47). В іншому проспективному рандомізованому дослідженні за участі 160 пацієнтів, в якому порівнювали абляцію з застосуванням 1 110 МБк і 3 700 МБк, автори не виявили різниці в показниках абляції між активностями (49). Два проспективних рандомізованих дослідження у Франції та Англії, про які згадувалося раніше, не виявили суттєвої різниці у показниках абляції залишкової пухлини при застосуванні 1 110 МБк або 3 700 МБк ^{131}I після підготовки з відміною тиреоїдних гормонів або рлТТГ (4, 5).

Щодо питання про подальше спостереження за пацієнтами, які отримували лікування ^{131}I низької активності, проспективне рандомізоване дослідження, яке порівнювало частоту рецидиву захворювання у пацієнтів з низьким ризиком, які отримували абляцію з використанням активності 1 110 МБк або 3 700 МБк, показало, що показники стійкого захворювання було аналогічним в обох групах після 10-річного спостереження (49). Навпаки, нещодавно повідомлялося про вищу смертність від ДРЩЗ пацієнтів з низьким і високим ризиком, які отримували ^{131}I (≤ 000 МБк) низької активності на початковій терапії, коли на момент встановлення діагнозу пацієнтам було щонайменше 45 років, а також вищу частоту рецидивів у літніх пацієнтів з високим ризиком без віддалених метастазів (51).

Коментар робочої групи: Дискусія з приводу величин активностей йоду-131 для абляції залишкової тканини щитоподібної залози (ЗТЩЗ) йде вже кілька десятиліть у зв'язку з достатньо високою ефективністю низьких аблятивних активностей та різними результатами радіоабляції в різних дослідженнях. Використання малих активностей (0,9–1,8 ГБк) знижує променеве навантаження на хворого та ризик виникнення ускладнень та побічних реакцій. В низці країн санітарними нормами з радіаційної безпеки дозволено проведення радіойодотерапії (РЙТ) активностями до 1,1 ГБк амбулаторно, що значно знижує кошторис лікування [1, 2]. При використанні малих активностей йоду-131 повна абляція тиреоїдної тканини може досягатися у 81–85 % пацієнтів [1,

3]. В той же час С.С. Kuni і W.C. Klingensmith [4] доповіли тільки про одну успішну абляцію у 13 хворих, що лікувалися активностями йоду-131 25–30 мКі. (925–1110 МБк). A.R Siddiqui і співавт. [5] спостерігали тільки одну успішну абляцію у 10 хворих, що отримали 30 мКі (1110 МБк) йоду-131, а L. Ramappa і співавт. [6] – 2 у 19 при тій самій активності і 3 у 12 хворих після другої видачі 1100 МБк. Різниця в ефективності абляційних активностей 1100 і 3700 МБк була достовірною ($p=0,015$). Аналіз результатів РЙТ за даними кількох досліджень показав, що середня ефективність в групах хворих після одноразового застосування активностей до 1,1 ГБк складала 53 %, тоді як в групах хворих, що отримували 3,7 ГБк і більше, – 86 % [7]. Більш високу ефективність лікування при призначенні більших активностей (3,7 ГБк і вище) відмічають і W.H Beierwalters і співавт. [8]. За їх даними повна радіоабляція після першого курсу лікування активностями 3,7–7,4 ГБк спостерігалась у 87 % з 267 хворих. Автори вважають, що активності 3,7–5,5 ГБк можуть бути оптимальними для абляції ЗТЩЗ та прихованих пухлинних осередків. Значний діапазон показників ефективності РЙТ при призначенні стандартних активностей зумовлений тим, що очікувана залежність "активність – ефект" не завжди відповідає реальній клінічній ситуації. На результати РЙТ значний вплив має об'єм ЗТЩЗ, функціональна активність тиреоїдної тканини та її індивідуальна радіорезистентність. Після проведення оперативного втручання, яке в медичній документації позначається як "тиреоїдектомія", об'єм ЗТЩЗ може коливатися в досить широких межах: від повної відсутності (справжня тотальна тиреоїдектомія, тоді радіоабляція не потрібна) і дуже малих об'ємів, які можуть зникнути без РЙТ в результаті апоптозу, спричиненого адекватною супресивною гормонотерапією, до досить великих об'ємів, які можна порівняти з результатами лобектомії. Об'єм ЗТЩЗ в значній мірі залежить від кваліфікації хірурга та вимог до чистоти операції, що існують в хірургічній спільноті. Природна радіорезистентність нормальної тиреоїдної тканини теж може коливатися в досить значному діапазоні; 5–6 % хворих мають радіорезистентність, що в 4–5 разів вища, ніж середня в популяції [9].

Найбільш адекватним способом призначення аблятивних активностей йоду-131 вважається розрахунковий метод. При розрахунку величин активностей за даними діагностичної сцинтиграфії з компенсацією ефекту тиреоїдного станінгу для досягнення в ЗТЩЗ умовної абляційної поглинутої дози в 300 Гр розрахункові активності в межах 1,6–2,49 ГБк складали 7,8%, в межах 2,5–3,49 ГБк – 15,7%, 3,5–3,99 ГБк – 51,0 %, 4,0–4,49 ГБк – 22,6 %, 4,5–5,2 ГБк – 2,9 % [10]. Таким чином, можливо, більш доцільним є не рекомендація в настановах певної низької фіксованої активності (1100 МБк), а можливого для використання діапазону величин, в межах якого може призначатися перша аблятивна активність в залежності від конкретних клінічних обставин (об'єм ЗТЩЗ на УЗД або сцинтиграфії, клінічна підозра на наявність метастазів та т. ін.). Вірогідно, таким діапазоном могли би бути величини активностей 1850–3700 МБк. Слід зауважити, що в літературі немає достовірних даних про

віддалені онкологічні чи генетичні наслідки після одноразового прийому 3700 МБк йоду-131.

Джерела:

1. DeGroot LJ, Reilly M. Comparison of 30- and 50-mCi doses of iodine-131 for thyroid ablation. *Ann. Intern. Med.* 1982; 92: 51-53.
2. Rammacciotti C, Pretorius HT, Line BR, et al. Ablation of non-malignant thyroid remnants with low doses of radioactive iodine: concise communication. *J. Nucl. Med.* 1982; 23: 483-489.
3. Snyder J, Gorman C, Scanion P. Thyroid remnant ablation: questionable pursuit of an ill-defined goal. *J. Nucl. Med.* 1983; 24: 659-665.
4. Kuni CC, Klingensmith WC. Failure of low doses of ^{131}I to ablate residual thyroid tissue following surgery for thyroid cancer. *Radiology.* 1980; 137: 773-774.
5. Siddiqui AR, Edmondson J, Wellman HN, et al. Feasibility of low doses of I-131 for thyroid ablation in postsurgical patients with thyroid carcinoma. *Clin. Nucl. Med.* 1981; 6: 158-161.
6. Ramanna L, Waxman AD, Brachman MB, et al. Evaluation of low-dose ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients. *Clin. Nucl. Med.* 1985; 10: 791-795.
7. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer – a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J. Nucl. Med.* 1992; 31: 1132-1136.
8. Beierwalters WH, Rabbani R, Dmuchowski C, et al. An analysis of "ablation of thyroid remnants" with I-131 in 511 patients from 1947–1984: experience at University of Michigan. *J. Nucl. Med.* 1984; 25(12): 1287-1293.
9. Джужа ДО. Дозові закономірності при радіоабляції залишкової тиреоїдної тканини у хворих на диференційований рак щитоподібної залози. *Проблеми радіаційної медицини і радіобіології.* 2022; 27: 408-416.
10. Джужа ДО, Саган ДЛ. Оцінка ефективності розрахункових методів призначення лікувальних активностей при радіойодотерапії диференційованого раку щитовидної залози. *УРЖ.* 2004; 12(3): 298-300.

Рекомендація 7 Чи потрібно виконувати діагностичне сканування перед радіойодтерапією?

Кожного разу, коли приймається рішення про необхідність виконання післяопераційної радіойодтерапії, рутинне діагностичне сканування не потрібне.

Діагностичне СВТ з радіоактивним йодом надає інформацію про наявність йодозалежної тканини щитоподібної залози, як нормальної, так і злоякісної. Існує зростаюча тенденція уникати діагностичного СВТ з радіоактивним йодом перед післяопераційною радіойодтерапією через слабкий вплив на прийняття рішення щодо лікування та через занепокоєння щодо індукованого ^{131}I

приглушення залишків щитоподібної залози (53, 54) та метастазів (55). Альтернативні радіофармацевтичні препарати для визначення стадії, I-123 або I-124, недоступні легко або не є дешевими (56).

Рекомендується проводити післятерапевтичне сканування усього тіла протягом одного тижня після введення радіоактивного йоду. Цей метод візуалізації має першочергове значення для підтвердження наявності та ступеня залишків щитоподібної залози і може виявити наявність не підозрюваних метастатичних вогнищ у 10–26% пацієнтів високого ризику (57) і рідше також у пацієнтів з низьким проміжним ризиком, що дозволяє перекласифікувати стадію захворювання (58). Коли це можливо, однофотонно-емісійна комп'ютерна томографія (SPECT)/КТ повинна виконуватися, щоб краще визначити поглинання щитовидної залози та відрізнити залишки щитоподібної залози від метастазів у локально-регіональних лімфатичних вузлах (59).

Рекомендація 8: Чи потрібна дієта з низьким вмістом йоду перед введенням радіойодтерапії

Може бути призначена дієта з низьким вмістом йоду, але її корисність не доведена однозначно. Слід уникати будь-яких йодовмісних препаратів.

Вплив надмірної кількості стабільного йоду може вплинути на сприйняття діагностичної або терапевтичної діяльності радіойодтерапії. Кілька центрів виступають за підготовку пацієнтів до дієти з низьким вмістом йоду і рекомендують уникати надмірного впливу йоду (внутрішньовенно контрастну речовину, аміодарон або будь-які інші йодовмісні препарати) перед радіойодтерапією. Однак жодне проспективне дослідження ніколи не визначило межу, при якій насправді можуть виникнути перешкоди.

У недавньому систематичному огляді проведення дієти з низьким вмістом йоду, що допускає <50 мг/добу йоду протягом 1-2 тижнів до введення радіойодтерапії, виявляється, пов'язаний зі збільшенням поглинання радіоактивного йоду, порівняно з відсутністю даної дієти (60), але є суперечливі докази про вплив цієї дієти на успіх видалення залишків. У ретроспективному дослідженні, спрямованому на порівняння різних рівнів виведення йоду з сечею за результатами абляції щитовидної залози у пацієнтів, які не підготувалися до дієти з низьким вмістом йоду, автори не виявили впливу рівнів йоду в сечі на результат абляції щитовидної залози аж до рівня йоду 350 мг/добу (61). В іншому дослідженні (62) дієта з низьким вмістом йоду була пов'язана з більш високою швидкістю видалення залишків. Вимірювання екскреції йоду з сечею (за наявності) перед радіойодтерапією може допомогти у виявленні кількох випадків зі значним надлишком йоду (63).

Висновки

Ретельний аналіз результатів пацієнтів запровадив концепцію або відбір кандидатів на післяопераційну радіойодтерапією на основі оцінки ризику. Відповідно до цієї концепції радіойодтерапія рекомендується на основі індивідуальної оцінки ризику.

Додаток 1: Форма звітності на пухлини щитоподібної залози

Загальний (макроскопічний) опис

Щитоподібна залоза

Вага (розмір)

Багатовузловий/одновузловий

Макроскопічний вигляд вузлика:

- діаметр
- однорідний/неоднорідний
- колір пухлини
- розширені/інфільтративні краї
- наявність/відсутність капсули
- солідний/колоїдний
- кістозно-геморагічна регресія
- кальцинати (малюнок і локалізація).

Локалізація

- права частка
- ліва частка
- перешийок
- пірамідальна частка

Відстань від капсули щитоподібної залози/хірургічних країв

Лімфатичні вузли

Локалізація

Розмір зразка

Загальні особливості найбільших вузлів.

Мікроскопічне дослідження

Вузол щитоподібної залози

Капсула (є/відсутня)

Структура (колоїдна/склеротична/солідна)

Гістотип

- NIFT-P
 - Папілярний
 - Класичний варіант
 - Фолікулярний варіант
- Фолікулярний
 - Малоінвазивний
 - Широко інвазивний
- Онкоцитарний
- Поганодиференційований (інсулярний)
- Анапластичний
- Медулярний

- Лімфома щитовидної залози
- Вторинні пухлини

Агресивні варіанти ПМКЩЗ:

- цвяхоподібний (hobnail) (повідомити про наявність)
- високі клітини (понад 10%)
- солідний (відсоткове значення)
- стовпчастоклітинний (понад 10%)
- дифузно-склерозуючий (повідомити про наявність)

Капсульна інвазія (капсула пухлини/капсула щитоподібної залози)

Судинна інвазія (кількість судин: 4 або більше) [19]

Мінімальна м'язова інвазія (ремінні м'язи)

Екстратиреоїдна інвазія (підшкірні м'які тканини, гортань, трахея, стравохід, поворотний гортанний нерв, превертебральна фасція, м'язи ший, великі судини) [20]

Імуногістохімія та молекулярний аналіз (якщо проводиться).

Лімфатичні вузли

Загальна кількість

Кількість метастатичних вузлів

Розмір найбільшої метастатичної ділянки всередині вузла, мікро- (< 2мм) або макрومتастази

Наявність екстранодальної інвазії [75-77].

***Коментар робочої групи:** робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію щодо класифікації раку щитоподібної залози, ендокринних та нейроендокринних пухлин за класифікацією ВООЗ 2022р.:*

Гістопатологічна схема класифікації раку щитоподібної залози за класифікацією ВООЗ 2022р.

Тип пухлини	Мітотичний підрахунок	Некроз пухлини	Індекс Кі67
Погано диференційована карцинома щитоподібної залози ^a	≥3 мітозів на 2 мм ²	Присутній	Не вимагається ^b
Карцинома щитоподібної залози високого ступеня злоякісності ^a	≥5 мітозів на 2 мм ²	Присутній	Не вимагається ^b
Медулярна карцинома щитоподібної залози			
Високого ступеня злоякісності ^c	≥5 мітозів на 2 мм ²	Присутній	≥5%
Низького ступеня злоякісності ^d	<5 мітозів на 2 мм ²	Відсутній	<5%

ВООЗ, Всесвітня організація охорони здоров'я.

- Компонент анапластичної карциноми щитоподібної залози не повинен спостерігатися. Пухлини щитоподібної залози зі змішаною гістологічною картиною слід класифікувати відповідно до їх найменш диференційованого компоненту і найвищого ступеня злоякісності;
- Індекс проліферації Кі67 не потрібен для діагностики низькодиференційованої карциноми щитоподібної залози і диференційованої карциноми щитоподібної залози високого ступеня злоякісності, але ці пухлини зазвичай мають індекс Кі67 від 10% до 30%;
- Рак високого ступеня має принаймні одну із трьох високоякісних функцій;

- d. Злоякісні захворювання низького ступеня злоякісності мають мітотичну кількість <5 на 2 мм², відсутність некрозу пухлини та індекс проліферації Ki67 <5%.

Пухлини щитоподібної залози за класифікацією ендокринних та нейроендокринних пухлин ВООЗ 2022р

Класифікація

1. Аномалії розвитку
 - Кіста щитоподібно-язикової протоки
 - Інші вроджені аномалії щитоподібної залози
2. Фолікулярно-клітинні новоутворення
 - Доброякісні пухлини
 - Фолікулярна вузлова хвороба щитоподібної залози
 - Фолікулярна аденома щитоподібної залози
 - Фолікулярна аденома щитоподібної залози з папілярною архітектурою
 - Онкоцитарна аденома щитоподібної залози
 - Новоутворення низького ризику
 - Неінвазивне фолікулярне новоутворення щитоподібної залози з папілярними ядерними ознаками (NIFTP)
 - Пухлини щитоподібної залози з невизначеним потенціалом злоякісності
 - Фолікулярна пухлина невизначеного злоякісного потенціалу (FT-UMP)
 - Добре диференційована пухлина з невизначеним злоякісним потенціалом (WDT-UMP)
 - Гіалінізуюча трабекулярна пухлина (НТТ)
 - Злоякісні новоутворення
 - Папілярна карцинома щитоподібної залози (РТС)
 - Підтипи:
 - класичний
 - інкапсульований класичний
 - інфільтративний фолікулярний
 - дифузно-склерозуючий
 - солідний/трабекулярний
 - Warthin-подібний
 - онкоцитарний
 - світлоклітинний
 - веретенноклітинний
 - папілярний рак щитоподібної залози з фібриматозом/ фасциітоподібним/ десмоїдним типом строми
 - висококлітинний
 - цвяхоподібний (hobnail)
 - стовпчастоклітинний
 - Інвазійний інкапсульований фолікулярний варіант папілярної карциноми щитоподібної залози (IEFV-РТС)

- мінімально інвазійний
- інкапсульований ангіоінвазивний;
- широко інвазійний;
- Фолікулярна карцинома щитоподібної залози (FTC)
 - мінімально інвазійний;
 - інкапсульований ангіоінвазивний;
 - широко інвазійний;
- Онкоцитарний рак щитоподібної залози (OCA)
 - мінімально інвазійний;
 - інкапсульований ангіоінвазивний;
 - широко інвазійний;
- Карциноми фолікулярного походження, високого ступеня злоякісності
- Погано диференційована карцинома щитоподібної залози (PDTC)
- Диференційована карцинома щитоподібної залози високого ступеня злоякісності (DHGTC)
- Анапластичний фолікулярно-клітинний рак щитоподібної залози (ATC)
- 3. С-клітинна карцинома щитоподібної залози
 - Медулярна карцинома щитоподібної залози
- 4. Змішані медулярні та фолікулярно-клітинні карциноми
 - Змішана карцинома щитоподібної залози медулярного та фолікулярного походження
 - Змішана медулярно-фолікулярна карцинома
 - Змішана медулярно-папілярна карцинома
- 5. Карциноми щитоподібної залози типу слинних залоз
 - Мукоепідермоїдна карцинома щитоподібної залози
 - Секреторна карцинома типу слинних залоз
- 6. Пухлини щитоподібної залози невизначеного гістогенезу
 - Склерозуюча мукоепідермоїдна карцинома з еозинофілією
 - Крибриформно-морулярна карцинома щитоподібної залози
- 7. Пухлини тимуса в щитоподібній залозі
 - Сімейна тимома
 - Веретеноподібна епітеліальна пухлина з тимусоподібними елементами
 - Сімейна карцинома тимуса
 - Інтратиреоїдна карцинома тимуса
- 8. Ембріональні новоутворення щитоподібної залози
 - Тиробластома

ВООЗ, Всесвітня організація охорони здоров'я;

МКХ-О, Міжнародна класифікація онкологічних хворіб;

МКХ-11, Міжнародна класифікація хворіб 11-го перегляду

Список літератури

Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2015) American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
2. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T et al (2013) 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2(3):147-159
3. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Orlandi F, Palombini L, Papini E, Zini M, Pontecorvi A, Vitti P (2014) Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Investig* 37(6):593-599. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0062-0>
4. Ali SZ, Cibas ES (eds) (2010) *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes*. Springer, New York
5. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold K, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR, British Thyroid Association (2014) Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 81(Suppl 1):1-122
6. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA et al (2015) American thyroid association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid* 25:3-13
7. Wu LM, Gu HY, Qu XH, Zheng J, Zhang W, Yin Y, Xu JR (2012) The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 81(8):1798-1805
8. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, Steward DL, Tuttle RM (2015) American thyroid association surgical affairs committee writing task force management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid* 25(1):15-27
9. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C (2007) Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 246:375-381
10. Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Uruno T, Suzuki A, Magoshi S, Akaishi J, Masaki C, Kawano M, Suganuma N, Rino Y, Masuda M, Kameyama K, Takami H, Ito K (2014) Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg* 38:68-79
11. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, Scheri R, Roman SA, Sosa JA (2014) Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg* 260:601-605
12. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A (2010) An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 4(1):28
13. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, Barletta JA, Wenig BM, Al Ghuzlan A, Kakudo K, Giordano TJ, Alves VA, Khanafshar E, Asa SL, El-Naggar AK, Gooding WE, Hodak SP, Lloyd RV, Maytal G, Mete O, Nikiforova MN, Nose V, Papotti M, Poller DN, Sadow PM, Tischler AS, Tuttle RM, Wall KB, LiVolsi VA, Randolph GW, Ghossein RA (2016) Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce over-treatment of indolent tumors. *JAMA Oncol* 2:1023-1029
14. Glockzin G, Hornung M, Kienle K et al (2012) Completion thyroidectomy: effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 36:1168-1173

15. Hartl DM, Mamelle E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Schlumberger M (2013) Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 37:1951-1958
16. Viola D, Materazzi G, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Faviana P, Seccia V, Sensi E, Romei C, Piaggi P, Torregrossa L, Sellari-Franceschini S, Basolo F, Vitti P, Elisei R, Miccoli P (2015) Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1316-1324
17. Qu N, Zhang L, Ji QH, Chen JY, Zhu YX, Cao YM, Shen Q (2015) Risk factors for central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *World J Surg* 39:2459-2470
18. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, Fadda G, Bellantone C, Lombardi CP (2015) Ipsilateral central neck dissection plus frozen section examination versus prophylactic bilateral central neck dissection in cN0 papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 22:2032-2308
19. Collini P, Sampietro G, Pilotti S (2004) Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. *Histopathology* 44:35-39
20. Mahul B, Amin SE, Greene FL, Schilsky RL, Byrd DR, Gaspar LE, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR (2017) In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds) 2016 AJCC 8th Edition Cancer Staging Manual. Springer International Publishing AG, Cham, Switzerland. Edition). Wiley Blackwell, Oxford
21. Ganly I, Ibrahimpasic T, Rivera M et al (2012) Prognostic implication of papillary thyroid carcinoma with tall cell features. *Mod Pathol* 25:144A
22. Dettmer MS, Schmitt A, Steinert H, Moch H, Komminoth P, Perren A (2012) Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma- how many tall cells are needed? *Mod Pathol* 25:143
23. Morris LG, Shaha AR, Tuttle RM, Sikora AG, Ganly I (2010) Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a matched-pair analysis of survival. *Thyroid* 20:153-158
24. Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, Lynch K, Dias-Santagata D, Faquin WC, Sadow PM (2014) Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile. *Thyroid* 24:958-965
25. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV (2001) Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. *Am J Surg Pathol* 25:1478-1484
26. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simoes M, Bussolati G, Rosai J (2007) Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 31:1256-1264
27. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jenkins S, Papotti M, Bussolati G, Lloyd RV (2010) Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol* 23:1269-1278
28. Regalbuto C, Malandrino P, Tumminia A, Le Moli R, Vigneri R, Pezzino V (2011) A diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathologic features and outcomes of 34 consecutive cases. *Thyroid* 21:383-389
29. Lam AK, Lo CY (2006) Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: a 35-year comparative study at a single institution. *Ann Surg Oncol* 13:176-181
30. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A (2004) A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery* 135:139-148
31. Lamartina L, Durante C et al (2015) Low risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1748-1761

32. Pacini F et al (2016) Recommendations for post-surgical thyroid ablation in differentiated thyroid cancer: a 2015 position statement of the Italian Society of Endocrinology. *J Endocrinol Invest* 39:341-347
33. Castagna MG et al (2016) Reappraisal of the indication for radioiodine thyroid ablation in differentiated thyroid cancer patients. *J Endocrinol Invest* 39:1087-1094
34. Ruel E, Thomas S et al (2015) Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1529-1536
35. Pacini F, Ladenson PW et al (2006) 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 Metab* 91:926-932
36. Schlumberger M, Catargi B et al (2012) Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *NEJM* 366:1663-1673
37. Mallick U, Harmer C et al (2012) Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *NEJM* 366:1674-1685
38. Molinaro E, Giani C et al (2013) Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity ¹³¹I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 98:2693-2700
39. Verburg FA, Mader U et al (2014) Long term survival in DTC is worse after low-activity initial post-surgical ¹³¹I therapy in both high and low risk patients. *J Clin Endocrinol Metab* 99:4487-4496
40. Castagna MG, Cevenini G et al (2013) Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 169:23-29
41. Tala Jury HP, Castagna MG, Fioravanti C, Cipri C, Brianzoni E, Pacini F (2010) Lack of association between urinary iodine excretion and successful thyroid ablation in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 95:230-237
42. American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurley JR, Brierley JD, Edinboro CH, Rosenthal D, Thomas MJ, Wexler JA, Asamoah E, Avram AM, Milas M, Greenlee C (2011) Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine ¹³¹I: practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 21(4):335-346
43. International Commission on Radiological Protection (2004) Release of patients after therapy with unsealed radionuclides. *Ann ICRP* 34(2):v-vi, 1-79
44. Raccomandazioni per la dimissione dei pazienti a seguito di terapia medico nucleare con ¹³¹I.
http://www.fisicamedica.it/2014_07_01_Raccomandazioni_dimissione_pazienti_131I.pdf
45. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubeau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schwartz C, Dejax C, Brenot-Rossi I, Toubert ME, Torlontano M, Benhamou E, Schlumberger M, THYRDIA Working Group (2011) Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 96:1352-1359
46. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, Higashiyama T, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Tomoda C, Yabuta T, Masuoka H (2011) Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 21:707-716
47. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, Meringolo D, Ferdeghini M, Tumino S, Lamartina L, Paciaroni A, Massa M, Giacomelli L, Ronga G, Filetti S, PTC Study Group (2012) Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo post-operative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 97:2748-2753

48. Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, Costante G, Meringolo D, Bruno R, Trulli F, Massa M, Maniglia A, D'Apollo R, Giacomelli L, Ronga G, Filetti S, PTC Study Group (2013) Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 98:636-642
49. Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, Sestini F, Theodoropoulou A, Pacini F (2011) The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 34:e219-e223
50. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, Dicembrino F, Modoni S, Frusciante V, Di GA, Bruno R, Filetti S, Trischitta V (2006) Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, ¹³¹I whole body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91:60-63
51. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A (2010) Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 20:1341-1349
52. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM (2011) In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid* 21:1317-1322
53. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lombroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M (2006) Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2892-2899
54. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM (2006) Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 91:498-505
55. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, da Cruz MD, Dias F, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM (2013) Thyroid lobectomy is associated with excellent clinical outcomes in properly selected differentiated thyroid cancer patients with primary tumors greater than 1 cm. *J Thyroid Res* 2013:398194. <https://doi.org/10.1155/2013/398194>
56. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM (2016) Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 101(7):2692-2700
57. Freudenberg LS, Jentzen W, Petrich T, Fromke C, Marlowe RJ, Heusner T, Brandau W, Knapp WH, Bockisch A (2010) Lesion dose in differentiated thyroid carcinoma metastases after rhTSH or thyroid hormone withdrawal: 124I PET/CT dosimetric comparisons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:2267-2276
58. Potzi C, Moameni A, Karanikas G, Preitfellner J, Becherer A, Pirich C, Dudczak R (2006) Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 65:519-523
59. Rani D, Kaiser S, Awasare S, Kamaldeep P, Abhyankar A, Basu S (2014) Examining recombinant human TSH primed ¹³¹I therapy protocol in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: comparison with the traditional thyroid hormone withdrawal protocol. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:1767-1780
60. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM (2011) Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2105-2111

61. Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L (2002) Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 12:121-134
62. Deandreis D, Rubino C, Tala H, Leboulleux S, Terroir M, Baudin E, Larson S, Fagin JA, Schlumberger M, Tuttle RM (2017) Comparison of empiric versus whole-body/-blood clearance dosimetry-based approach to radioactive iodine treatment in patients with metastases from differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 58:717-722
63. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, Pinchera A (1987) Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 28:1888-1891
64. Padovani RP, Robenshtok E, Brokinn M, Tuttle RM (2012) Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 22:778-783
65. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM et al (2015) Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma—a systematic review. *Cancer Treat Rev* 41:925-934
66. Dingle IF, Mishoe AE, Nguyen SA et al (2013) Salivary morbidity and quality of life following radioactive iodine for well-differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 148:746-752
67. Canale D, Ceccarelli C, Caglieresi C et al (2015) Effects of radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer on testis function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 82:295-299
68. Wu JX, Young S, Ro K et al (2015) Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 25:133-138
69. Khang AR, Cho SW, Choi HS et al (2015) The risk of second primary malignancy is increased in differentiated thyroid cancer patients with a cumulative (131) I dose over 37 GBq. *Clin Endocrinol (Oxf)* 23:220-227
70. Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, Robbins RJ, Larson SM (2004) Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 45:1366-1372
71. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B et al (2014) Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 384:319-328
72. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al (2015) Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372:621-630
73. Abadin SS, Kaplan EL, Angelos P (2010) Malpractice litigation after thyroid surgery: the role of recurrent laryngeal nerve injuries, 1989-2009. *Surgery* 148(4):718-722
74. Polistena A, Di Lorenzo P, Sanguinetti A, Buccelli C, Conzo G, Conti A, Niola M, Avenia N (2016) Medicolegal implications of surgical errors and complications in neck surgery: a review based on the Italian current legislation. *Open Med* 2016 11:298-306
75. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM (2012) The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 22:1144-1152
76. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M (2005) Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5723-5729
77. Lango M, Flieder D, Arrangoiz R, Veloski C, Yu JQ, Li T, Burtneess B, Mehra R, Galloway T, Ridge JA (2013) Extranodal extension of metastatic papillary thyroid carcinoma: correlation with biochemical endpoints, nodal persistence, and systemic disease progression. *Thyroid* 23:1099-1105.

2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?

1. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM & Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992–2006. *Thyroid* 2011 21 125–134. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0021>
2. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, Serraino D, van Dijk BAC, Chirlaque MD, Capocaccia R, Larrañaga N, Colonna M, Agius D, et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: a population-based study in 29 European countries from EUROCARE-5. *European Journal of Cancer* 2017 77 140–152. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.023>
3. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, Nocaudie M, Orgiazzi J, Schlumberger M, Wémeau JL, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *European Journal of Endocrinology* 2004 150133–139. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500133>
4. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, Bardet S, Leenhardt L, Bastie D, Schwartz C, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *New England Journal of Medicine* 2012 366 1663–1673. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108586>)
5. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, Nicol A, Clark PM, Farnell K, McCready R, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *New England Journal of Medicine* 2012 366 1674–1685. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109589>)
6. Bal CS, Kumar A, Chandra P, Dwivedi SN & Pant GS. A prospective clinical trial to assess the efficacy of radioiodine ablation as an alternative to completion thyroidectomy in patients with differentiated thyroid cancer undergoing sub-total thyroidectomy. *Acta Oncologica* 2006 45 1067–1072. (<https://doi.org/10.1080/02841860500418377>)
7. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, Rusu D, Godbert Y, Buffet C, Schwartz C, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2018 6 618–626. ([https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30113-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30113-X))
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016 26 1–133. (<https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>)
9. van Nostrand D. Selected controversies of radioiodine imaging and therapy in differentiated thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2017 46 783–793. (<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.04.007>)
10. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, et al. Post-surgical use of radioiodine (¹³¹I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *European Journal of Endocrinology* 2005 153 651–659. (<https://doi.org/10.1530/eje.1.02014>)
11. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A, Rossi G, Ferretti F, Guarino E, Burroni L, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) ¹³¹-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 3542–3546. (<https://doi.org/10.1210/jc.2007-0225>)
12. Pitt SC, Yang N, Saucke MC, Marka N, Hanlon B, Long KL, McDow AD, Brito JP & Roman BR. Adoption of active surveillance for very low-risk differentiated thyroid cancer in the United States: a national survey. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2021 106 e1728–e1737. (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa942>)

13. Teng CJ, Hu YW, Chen SC, Yeh CM, Chiang HL, Chen TJ & Liu CJ. Use of radioactive iodine for thyroid cancer and risk of second primary malignancy: a nationwide population-based study. *Journal of the National Cancer Institute* 2016 108 djv314. (<https://doi.org/10.1093/jnci/djv314>)
14. Rubino C, Vathaire F de, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C & Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *British Journal of Cancer* 2003 89 1638–1644. (<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601319>)
15. Delgado A & Guddati AK. Clinical endpoints in oncology – a primer. *American Journal of Cancer Research* 2021 11 1121–1131. (available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8085844/>)
16. Tuttle M, Morris LF, Haugen B, Shah J, Sosa JA & Rohren E. Thyroid differentiated and anaplastic carcinoma (Chapter 73). In *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Eds MB Amin, SB Edge, F Greene, D Byrd, RK Brookland, MK Washington, CC Compton, KR Hess, DC Sullivan, JM Jessup et al. New York, NY, USA: Springer International Publishing, 2017.
17. Radow sky JS, Howard RS, Burch HB & Stojadinovic A. Impact of degree of extrathyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome. *Thyroid* 2014 24 241–244. (<https://doi.org/10.1089/thy.2012.0567>)
18. Nixon IJ, Ganly I, Patel S, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha AR & Shah JP. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2011 150 1242–1249. (<https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.007>)
19. Ahn D, Sohn JH, Jeon JH & Jeong JY. Clinical impact of microscopic extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma treated with hemithyroidectomy. *Journal of Endocrinological Investigation* 2014 37 167–173. (<https://doi.org/10.1007/s40618-013-0025-x>)
20. Krajewska J, Jarzab M, Czarniecka A, Roskosz J, Kukulska A, Handkiewicz-Junak D, Puch Z, Wygoda Z, Paliczka-Cieřlik E, Kropińska A, et al. Ongoing risk stratification for differentiated thyroid cancer (DTC) – stimulated serum thyroglobulin (Tg) before radioiodine (RAI) ablation, the most potent risk factor of cancer recurrence in M0 patients. *Endokrynologia Polska* 2016 67 2–11. (<https://doi.org/10.5603/EP.2016.0001>)
21. Lamartina L, Grani G, Biffoni M, Giacomelli L, Costante G, Lupo S, Maranghi M, Plasmati K, Sponziello M, Trulli F, et al. Risk stratification of neck lesions detected sonographically during the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 3036–3044. (<https://doi.org/10.1210/jc.2016-1440>)
22. Melo M, Costa G, Ribeiro C, Carrilho F, Martins MJ, Da Rocha AG, Sobrinho-Simões M, Carvalheiro M & Soares P. Stimulated thyroglobulin at recombinant human TSH-aided ablation predicts disease-free status one year later. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 4364–4372. (<https://doi.org/10.1210/jc.2013-2267>)
23. Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA & Tuttle RM. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid* 2011 21 845–853. (<https://doi.org/10.1089/thy.2011.0011>)
24. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006 16 1229–1242. (<https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.1229>)
25. Deandreis D, Rubino C, Tala H, Leboulleux S, Terroir M, Baudin E, Larson S, Fagin JA, Schlumberger M & Tuttle RM. Comparison of empiric versus whole-body/-blood clearance dosimetry-based approach to radioactive iodine treatment in patients with metastases from differentiated thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 2017 58 717–722. (<https://doi.org/10.2967/jnumed.116.179606>)
26. Sabra MM, Dominguez JM, Grewal RK, Larson SM, Ghossein RA, Tuttle RM & Fagin JA. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 E829–E836. (<https://doi.org/10.1210/jc.2012-3933>)

27. Liu J, Liu R, Shen X, Zhu G, Li B & Xing M. The genetic duet of BRAF V600E and tert promoter mutations robustly predicts loss of radioiodine avidity in recurrent papillary thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 2020 61 177–182. (<https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227652>)
28. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, Straus S & Goldstein DP. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2008 37 457–480, x. (<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.02.007>)
29. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S & Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer – what should (and what should not) be done. *Nature Reviews: Endocrinology* 2018 14 538–551. (<https://doi.org/10.1038/s41574-018-0068-3>)
30. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A & Braunstein GD. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid* 2010 20 1235–1245. (<https://doi.org/10.1089/thy.2009.0455>)
31. Kazaure HS, Roman SA & Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Annals of Surgical Oncology* 2012 19 1874–1880. (<https://doi.org/10.1245/s10434-011-2129-x>)
32. Regalbuto C, Malandrino P, Frasca F, Pellegriti G, Le Moli R, Vigneri R & Pezzino V. The tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathological features and outcomes. *Journal of Endocrinological Investigation* 2013 36 249–254. (<https://doi.org/10.3275/8515>)
33. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA & Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 1529–1536. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-4332>)
34. Hay ID, Johnson TR, Kaggal S, Reinalda MS, Iniguez-Ariza NM, Grant CS, Pittock ST & Thompson GB. Papillary thyroid carcinoma (PTC) in children and adults: comparison of initial presentation and long-term postoperative outcome in 4432 patients consecutively treated at the Mayo Clinic during eight decades (1936–2015). *World Journal of Surgery* 2018 42 329–342. (<https://doi.org/10.1007/s00268-017-4279-x>)
35. Verburg FA, Flux G, Giovanella L, van Nostrand D, Muylle K & Luster M. Differentiated thyroid cancer patients potentially benefitting from postoperative ¹³¹I therapy: a review of the literature of the past decade. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2020 47 78–83. (<https://doi.org/10.1007/s00259-019-04479-1>)
36. Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cueff A, Fieffé S, Pochart JM, Cochet I, Crevisy E, Dalac A, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1526–1535. (<https://doi.org/10.1210/jc.2011-2512>)
37. Molinaro E, Giani C, Agate L, Biagini A, Pieruzzi L, Bianchi F, Brozzi F, Ceccarelli C, Viola D, Piaggi P, et al. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity ¹³¹I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 2693–2700. (<https://doi.org/10.1210/jc.2012-4137>)
38. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, Maino F, Memmo S, Claudia C, Belardini V, Brianzoni E & Pacini F. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *European Journal of Endocrinology* 2013 169 23–29. (<https://doi.org/10.1530/EJE-12-0954>)
39. Taïeb D, Sebag F, Cherenko M, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Farman-Ara B, Micco C de, Vaillant J, Thomas S, Conte-Devolx B, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clinical Endocrinology* 2009 71 115–123. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03424.x>)

40. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, Dillehay G, Draganescu C, Flux G, Führer D, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of (131)I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association. *Thyroid* 2019 29 461–470. (<https://doi.org/10.1089/thy.2018.0597>)
41. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C, Ladenson PW, Wahl RL, Schlumberger M, Ricard M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *Journal of Nuclear Medicine* 2006 47 648–654.
42. Leboulleux S, Bornaud C, Chougnet CN, Zerdoud S, Catargi BN, Do Cao C, Kelly A, Barge ML, Dygay I, Vera P, et al. Estimabl2: is there a need for radioiodine ablation in low risk differentiated thyroid cancer (DTC) patients? Results from the French randomized phase III prospective trial on 776 patients (NCT 01837745). *Journal of the Endocrine Society* 2021 5 (Supplement_1) A875. (<https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1788>)
43. Frigo A, Dardano A, Danese E, Davì MV, Moghetti P, Colato C, Francia G, Bernardi F, Traino C, Monzani F, et al. Chromosome translocation frequency after radioiodine thyroid remnant ablation: a comparison between recombinant human thyrotropin stimulation and prolonged levothyroxine withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 3472–3476. (<https://doi.org/10.1210/jc.2008-2830>)
44. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC & Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *British Journal of Radiology* 1977 50 799–807. (<https://doi.org/10.1259/0007-1285-50-599-799>)
45. Vrachimis A, Riemann B, Mäder U, Reiners C & Verburg FA. Endogenous TSH levels at the time of (131)I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2016 43 224–231. (<https://doi.org/10.1007/s00259-015-3223-2>)
46. Marturano I, Russo M, Spadaro A, Latina A, Malandrino P & Regalbuto C. Comparison of conventional L-thyroxine withdrawal and moderate hypothyroidism in preparation for whole-body ¹³¹I scan and thyroglobulin testing. *Journal of Endocrinological Investigation* 2015 38 1017–1022. (<https://doi.org/10.1007/s40618-015-0318-3>)
47. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Molinaro E, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 926–932. (<https://doi.org/10.1210/jc.2005-1651>)
48. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, Martorella AJ, Larson SM, Grewal RK, Fleisher M & Robbins RJ. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. *Journal of Nuclear Medicine* 2008 49 764–770. (<https://doi.org/10.2967/jnumed.107.049072>)
49. Mäenpää HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M & Joensuu H. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. *PLoS ONE* 2008 3 e1885. (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001885>)
50. Leenhardt L, Leboulleux S, Bornaud C, Zerdoud S, Schwartz C, Ciappuccini R, Kelly A, Morel O, Dygai-Cochet I, Rusu D, et al. Recombinant thyrotropin vs levothyroxine withdrawal in ¹³¹I therapy of N1 thyroid cancer: a large matched cohort study (ThyrNod). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019 104 1020–1028. (<https://doi.org/10.1210/jc.2018-01589>)
51. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, Reiners C, Kloos RT, Sherman SI, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Grasso L, et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 4171–4179. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-0869>)

52. Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS & Basu AK. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of ^{131}I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1996 77 2574–2580. ([https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960615\)77:123.O.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960615)77:123.O.CO;2-O))
53. Verburg FA, Mäder U, Reiners C & Hänscheid H. Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial postsurgical ^{131}I therapy in both high- and low-risk patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 4487–4496. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-1631>)
54. Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM & Reed NS. Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic ^{131}I and ^{123}I . *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2002 29 783–788. (<https://doi.org/10.1007/s00259-002-0785-6>)
55. Leger AF, Pellan M, Dagousset F, Chevalier A, Keller I & Clerc J. A case of stunning of lung and bone metastases of papillary thyroid cancer after a therapeutic dose (3.7 GBq) of ^{131}I and review of the literature: implications for sequential treatments. *British Journal of Radiology* 2005 78 428–432. (<https://doi.org/10.1259/bjr/92548685>)
56. Silberstein EB. Comparison of outcomes after (^{123}I) versus (^{131}I) preablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2007 48 1043–1046. (<https://doi.org/10.2967/jnumed.107.040311>)
57. Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA, Penna GC & Purisch S. Post ^{131}I therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clinical Nuclear Medicine* 2004 29 795–798. (<https://doi.org/10.1097/00003072-200412000-00005>)
58. Pacini F, Brianzoni E, Durante C, Elisei R, Ferdeghini M, Fugazzola L, Mariotti S & Pellegriti G. Recommendations for post-surgical thyroid ablation in differentiated thyroid cancer: a 2015 position statement of the Italian Society of Endocrinology. *Journal of Endocrinological Investigation* 2016 39 341–347. (<https://doi.org/10.1007/s40618-015-0375-7>)
59. Avram AM, Esfandiari NH & Wong KK. Preablation ^{131}I scans with SPECT/CT contribute to thyroid cancer risk stratification and ^{131}I therapy planning. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 1895–1902. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-4043>)