УДК616.441-006.6-036.12-08:615.357
https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2025.10

КЛІНІЧНИЙ МАРШРУТ ПАЦІЄНТІВ З ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИМ РАКОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РЕКОМБІНАНТНОГО ЛЮДСЬКОГО ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНУ

Римма П. Ткаченко

Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Резюме

Вступ. Диференційований рак щитоподібної залози відноситься до пухлин із довгостроковою виживаністю, однак потребує тривалого динамічного спостереження та проведення терапії радіоактивним йодом. Ключовою умовою ефективності радіотерапії та діагностичного моніторингу є досягнення достатнього рівня тиреотропного гормону. Традиційна підготовка шляхом відміни левотироксину супроводжується медикаментозно-індукованим гіпотиреозом, погіршенням якості життя пацієнтів та зростанням ризику виникнення супутньої патології. Рекомбінантний людський тиреотропний гормон (тиреотропін альфа, препарат Тироген) дає змогу стимулювати тиреоїдну тканину без подальшого розвитку гіпотиреозу, зберігаючи при цьому ефективність радіоактивного йоду та інших діагностичних процедур.
Мета. Обґрунтувати та розробити клінічний маршрут пацієнтів із диференційованим раком щитовидної залози із включенням рекомбінантного людського тиреотропного гормону на етапі первинного лікування патології та подальшого спостереження за пацієнтом.
Матеріали та методи. Проведено аналітичне клініко-організаційне дослідження на базі Державної наукової установи «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами шляхом експертного опрацювання існуючих клінічних маршрутів для пацієнтів із раком щитоподібної залози, вузловим і токсичним зобом та гіперпаратиреозом, які затверджені у закладі охорони здоров'я. Також у ході дослідження проведено аналіз чинних міжнародних настанов та рекомендацій провідних професійних асоціацій. Проведено порівняльний аналіз застосування Тирогену у 60 пацієнтів, яких було розділено на дві співставні за віком і статтю групи.
Результати. Розроблено поетапний клінічний маршрут для пацієнтів із діагностованим диференційованим раком щитоподібної залози, яким було проведено тотальну тиреоїдектомію. Цей маршрут розподілено на основні етапи первинної та спеціалізованої медичної допомоги, виділено показання до стаціонарного лікування та рекомендації для подальшого диспансерного нагляду. До розробленого клінічного маршруту інтегровано рекомендації щодо використання рекомбінантного людського тиреотропного гормону при підготовці до терапії радіоактивним йодом у пацієнтів із низьким та помірним ризиком рецидиву захворювання, а також у пацієнтів, для яких індукований гіпотиреоз є небажаним наслідком. Також описано алгоритм проведення контрольного обстеження через 6 та 12 місяців із застосуванням стимульованого рекомбінантним людським тиреотропним гормоном визначення тиреоглобуліну з проведенням ультразвукового дослідження щитоподібної залози. Розроблений нами маршрут є прикладом впровадження інтегрованого методу лікування пацієнтів із ендокринною патологією, зокрема із диференційованим раком щитоподібної залози.
Висновки. Включення рекомбінантного людського тиреотропного гормону до клінічного маршруту ведення пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози дозволить узгодити існуючі організаційні підходи із сучасними міжнародними рекомендаціями та мінімізувати період медикаментозного індукованого гіпотиреозу, що, в свою чергу, дасть можливість підвищити якість життя пацієнта. Проведення подальших досліджень та оцінка реальних клінічних результатів, економічної доцільності впровадження розробленого маршруту є перспективним напрямом.

Ключові слова: **диференційований рак щитоподібної залози, тиреотропін альфа, терапія радіоактивним йодом, клінічний маршрут, якість життя пацієнта, організація медичної допомоги, людський тиреотропний гормон**

ВСТУП

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) становить переважну більшість новоутворень щитоподібної залози та характеризується порівняно сприятливим прогнозом перебігу захворювання за умови своєчасної діагностики, радикального хірургічного лікування та адекватного подальшого спостереження [1, 2].

Сучасні клінічні настанови Американської тиреоїдної асоціації (АТА) та європейського товариства медичної онкології (ESMO) розглядають ведення пацієнтів із ДРЩЗ як багатокомпонентний процес, який складається із діагностики хірургічного втручання, стратифікації ризику рецидиву, терапії радіоактивним йо(РЙТ), супресивної терапії левотироксином та довготривалого динамічного нагляду за такими пацієнтами [1, 2].

Британська настанова NICE додатково акцентує увагу на інтеграції цих етапів надання медичної допомоги у безперервний клінічний маршрут пацієнтів, який орієнтовано на безпеку та збереження якості життя пацієнтів [3].

Ключовою умовою ефективності РЙТ і діагностичного моніторингу (визначення тиреоглобуліну, сцинтиграфія) є достатня стимуляція тиреотропного гормону (ТТГ), як правило, до рівня не менше аніж 30 мМо/л [1, 2].

Традиційно такого рівня ТТГ досягають шляхом відміни левотироксину на 3-4 тижні, що призводить до медикаментозно індукованого гіпотиреозу. Такий підхід дозволяє підвищити поглинання радіоактивного йоду залишками тиреоїдної тканини, проте він може супроводжуватись і супроводжується вираженими клінічними симптомами гіпотиреозу, а саме: погіршенням фізичного стану пацієнта, пригніченням когнітивних функцій, тимчасовою втратою працездатності та потенційно можливою декомпенсацією супутньої патології [3, 4].

Альтернативою є використання рекомбінантного людського тиреотропного гормону (рл-ТТГ, тиреотропін альфа, препарат Тироген), який забезпечує екзогенну стимуляцію залишкової тиреоїдної тканини на тлі збереження еутиреозу. У міжнародному рандомізованому контрольованому дослідженні продемонстровано, що підготовка до РЙТ за допомогою рл-ТТГ не поступається підготовці шляхом відміни левотироксину за частотою успішної абляції тиреоїдного залишку [4]. Подальші метааналізи та систематичні огляди підтвердили еквівалентність обох стратегій щодо абляційної ефективності та ранніх онкологічних кінцевих точок у пацієнтів із низьким та проміжним ризиком рецидиву [5, 6].

Важливою перевагою рл-ТТГ є збереження якості життя та краща переносимість підготовки до РЙТ. Рандомізовані та спостережні дослідження показали, що використання рл-ТТГ асоціюється зі значно меншою вираженістю симптомів гіпотиреозу, вищими показниками фізичного та психоемоційного компонентів здоров'я за опитувальниками якості життя, а також швидшим поверненням до звичайної активності [6, 7, 9]. Фармакоекономічні моделі свідчать, що, попри вищу пряму вартість препарату, стратегія застосування рл-ТТГ може бути економічно виправданою за рахунок скорочення непрямих витрат, пов'язаних із тимчасовою непрацездатністю та лікуванням ускладнень гіпотиреозу [8].

З огляду на сукупність доказів, провідні професійні товариства рекомендують розглядати рл-ТТГ як прийнятну альтернативу традиційній підготовці до РЙТ у пацієнтів із ДРЩЗ низького та проміжного ризику, особливо за наявності супутніх станів, що підвищують ризик медикаментозно індукованого гіпотиреозу, або у хворих працездатного віку, для яких тривала тимчасова непрацездатність є критичною [1-3]. У вітчизняному науковому просторі ведення пацієнтів із вузлами щитоподібної залози та раком щитоподібної залози переважно базується на адаптації рекомендацій АТА та інших міжнародних настанов, однак питання інтеграції рл-ТТГ у стандартизовані клінічні маршрути досі висвітлено недостатньо [10].

За таких умов актуальним є формування чітко структурованого клінічного маршруту пацієнтів із диференційованим раком щитоподібної залози, у межах якого застосування рлТТГ буде логічно позиціоноване на ключових етапах – підготовки до РЙТ і динамічного спостереження, – з урахуванням стратифікації ризику, супутньої патології та організаційних можливостей закладу.

МЕТА

Оцінити ефективність і переносимість двох стратегій підготовки до терапії радіоактивним йодом (із використанням рекомбінантного людського тиреотропного гормону та шляхом відміни левотироксину) у пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози та на основі отриманих результатів обґрунтувати та описати клінічний маршрут з інтеграцією рл-ТТГ у систему надання спеціалізованої допомоги.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено одноцентрове ретроспективне когортне клініко-організаційне дослідження, спрямоване на оцінку ефективності та безпеки різних стратегій підготовки до терапії радіоактивним йодом

у пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози та їх інтеграцію в клінічний маршрут закладу третинного рівня.

У дослідження включено 60 послідовних пацієнтів віком від 42 до 72 років із гістологічно підтвердженим диференційованим раком щитоподібної залози (папілярна та фолікулярна карцинома), які перенесли тотальну тиреоїдектомію та мали показання до первинної терапії радіоактивним йодом. Усі пацієнти належали до групи низького або проміжного ризику рецидиву за сучасною стратифікацією, не мали віддалених метастазів і підлягали плановому динамічному спостереженню з оцінкою ефективності лікування через 6-12 місяців.

Критерії включення:

- вік 18-80 років;
- диференційований рак щитоподібної залози (папілярний, фолікулярний варіант) після тотальної тиреоїдектомії;
- показання до терапії радіоактивним йодом (група низького або проміжного ризику рецидиву);
- можливість проведення контрольного обстеження через 6-12 місяців (клініка, УЗД, тиреоглобулін).

Критерії виключення:

- наявність віддалених метастазів;
- низка тяжких супутніх станів, що не дозволяють проводити радіойодтерапію;
- попередні курси терапії радіоактивним йодом;
- неповні дані щодо динамічного спостереження.

Пацієнтів розподілено на дві клінічні групи по 30 осіб кожна, при цьому групи були сумісні за статево-віковою структурою та стратифікацією за ризиком рецидиву:

- Група 1 (Тироген) – підготовка до терапії радіоактивним йодом із застосуванням рекомбінантного людського тиреотропного гормону (тиреотропін альфа, Тироген) на тлі безперервного прийому левотироксину в замісній/супресивній дозі.
- Група 2 (відміна левотироксину) – традиційна підготовка шляхом відміни левотироксину на 4 тижні для досягнення медикаментозно індукованого гіпотиреозу (цільовий рівень ТТГ ≥ 30 мМО/л).

Розподіл на групи визначався фактично обраною стратегією підготовки до терапії радіоактивним йодом (з урахуванням клінічних показань, доступності препарату та рішенням мультидисциплінарної команди) і не був рандомізованим.

У групі 1 рекомбінантний людський тиреотропний гормон вводили внутрішньом'язово у стандартній дозі протягом двох послідовних днів (день –2 та день –1 до введення радіоактивного йоду), на тлі постійного прийому левотироксину. На день 0 пацієнт отримував терапевтичну активність радіоактивного йоду з подальшим посттерапевтичним сцинтиграфічним контролем.

У групі 2 левотироксин відміняли за 4 тижні до запланованої радіойодтерапії для досягнення вираженого гіпотиреозу. На день 0 за умови досягнення цільового рівня ТТГ проводили введення радіоактивного йоду з подальшим сцинтиграфічним контролем; після цього левотироксин відновлювали в супресивній дозі.

В обох групах пацієнти проходили стандартне динамічне спостереження, яке включало клінічний огляд, ультразвукове дослідження шиї, визначення тиреоглобуліну (базального та, за потреби, стимульованого), антитіл до тиреоглобуліну та оцінку якості життя.

Первинні кінцеві точки:

- частота успішної абляції залишкової щитоподібної тканини через 6-12 місяців (за сукупністю даних сцинтиграфії та рівня тиреоглобуліну);
- частка пацієнтів зі стимульованим тиреоглобуліном < 1 нг/мл через 6-12 місяців.

Вторинні кінцеві точки:

- показники якості життя за опитувальником SF-36 (фізичний і психічний компоненти) через 4 тижні після терапії радіоактивним йодом;
- частка пацієнтів із помірними/тяжкими симптомами гіпотиреозу (за візуально-аналоговою шкалою ≥ 5 балів);
- кількість днів тимчасової непрацездатності, пов'язаної з періодом підготовки та проведення терапії;
- частота й характер серйозних небажаних явищ, у тому числі декомпенсація супутньої патології.

Паралельно проводили клініко-організаційний аналіз етапів надання допомоги пацієнтам з диференційованим раком щитоподібної залози з метою інтеграції отриманих результатів у структурований клінічний маршрут (визначення входів, виходів, ключових рішень, ролей спеціалістів на рівні первинної, консультативно-діагностичної та стаціонарної допомоги).

Статистичний аналіз проводили з використанням стандартних методів описової та інферентної статистики. Кількісні показники з нормальним розподілом подавали як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± SD), порівняння між двома групами здійснювали за допомогою t-критерію

Стьюдента для незалежних вибірок. Для показників із ненормальним розподілом використовували медіану та інтерквартильний діапазон (Me [Q1; Q3]) і порівнювали групи за допомогою критерію Манна–Уітні. Категоріальні дані описували у вигляді абсолютної кількості та відсотка (n, %) та аналізували за допомогою критерію χ^2 Пірсона або точного критерію Фішера (у разі очікуваної частоти < 5 у будь-якій клітинці).

Рівень статистичної значущості вважали достовірним при $p < 0,05$. Для зручності інтерпретації в тексті та таблицях наведені фактичні p-значення або їх порогові інтервали (наприклад, $p < 0,001$).

РЕЗУЛЬТАТИ

До дослідження увійшло 60 пацієнтів віком від 42 до 72 років із диференційованим раком щитоподібної залози після тотальної тиреоїдектомії, яким планувалася первинна терапія радіоактивним йодом. У більшості випадків це були пацієнти працездатного віку з переважанням жінок, що відповідає загальновідомим епідеміологічним особливостям захворювання.

З метою порівняння двох стратегій підготовки до терапії радіоактивним йодом пацієнтів розподілено на дві групи по 30 осіб: групу 1, у якій застосовували рекомбінантний людський тиреотропний гормон (рл-ТТГ, Тироген) на тлі безперервного прийому левотироксину, та групу 2, у якій підготовка здійснювалася традиційним шляхом відміни левотироксину з індукцією гіпотиреозу.

Як наведено у таблиці 1, середній вік пацієнтів у групі 1 становив 56,8 ± 8,4 року, у групі 2-57,2 ± 8,1 року; вікові діапазони повністю збігалися (42-72 роки), що підтверджує їхню зіставність за віком. Частка жінок була також подібною (76,7% у групі 1 проти 73,3% у групі 2). Розподіл за групами ризику рецидиву (низький і проміжний) не відрізнявся між групами: пацієнти з низьким ризиком становили відповідно 73,3% та 70,0%, з проміжним ризиком – 26,7% та 30,0%. Таким чином, на початковому етапі дві когорти можна вважати клінічно і демографічно порівнюваними, що створює адекватні умови для подальшого зіставлення результатів лікування.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика пацієнтів двох групах (n = 60)

Показник	Група 1: Тироген (n = 30)	Група 2: відміна левотироксину (n = 30)	p
Середній вік, років (M ± SD)	56,8 ± 8,4	57,2 ± 8,1	0,84
Віковий діапазон, років	42-72	42-72	–
Жінки, n (%)	23 (76,7)	22 (73,3)	0,77
Низький ризик рецидиву, n (%)	22 (73,3)	21 (70,0)	0,78
Проміжний ризик рецидиву, n (%)	8 (26,7)	9 (30,0)	0,78
Успішна абляція залишку ЩЗ через 6-12 міс, n (%)	28 (93,3)	27 (90,0)	0,64
Стимульований тиреоглобулін < 1 нг/мл, n (%)	25 (83,3)	23 (76,7)	0,52
Стимульований Тг, медіана (IQR), нг/мл	0,6 (0,2-1,3)	0,8 (0,3-1,6)	0,41
SF-36, фізичний компонент, балів (через 4 тижні після РЙТ)	52,1 ± 7,3	45,4 ± 8,0	0,002
SF-36, психічний компонент, балів (через 4 тижні після РЙТ)	49,3 ± 8,0	42,0 ± 7,8	0,003
Пацієнти з помірними/тяжкими симптомами гіпотиреозу* n (%)	3 (10,0)	24 (80,0)	< 0,001
Дні тимчасової непрацездатності, медіана (IQR)	5 (3-7)	21 (14-28)	< 0,001
Серйозні небажані явища, n (%)	0	1 (3,3)**	0,31

Примітки:
* За візуально-аналоговою шкалою вираженості симптомів ≥ 5 балів.
** Епізод транзиторної декомпенсації ішемічної хвороби серця на тлі вираженого гіпотиреозу без стійких наслідків.

Аналіз безпосередніх онкологічних результатів засвідчив, що частота успішної абляції залишкової щитоподібної тканини через 6-12 місяців після терапії радіоактивним йодом була високою в обох групах і практично не відрізнялася: 93,3% у групі рл-ТТГ проти 90,0% у групі відміни левотироксину. Подібний характер мали показники біохімічної відповіді: у 83,3% пацієнтів групи 1 та 76,7% групи 2 рівень стимульованого тиреоглобуліну був нижчим за 1 нг/мл.

Медіанні значення стимульованого тиреоглобуліну також були близькими (0,6 нг/мл у групі рл-ТТГ та 0,8 нг/мл у групі індукованого гіпотиреозу). Таким чином, жоден із проаналізованих показників абляційної ефективності не продемонстрував клінічно значущої переваги тієї чи іншої стратегії, що дозволяє розглядати застосування рл-ТТГ як онкологічно не гірший альтернативний підхід до підготовки пацієнтів до радіойодтерапії.

На нашу думку, така схожість частоти успішної абляції та біохімічної відповіді на тлі суттєво різних умов стимуляції тиреотропіну (еутиреоз із рл-ТТГ проти вираженого гіпотиреозу) має важливе практичне значення, оскільки дозволяє зміщувати акцент клінічного вибору у бік показників якості життя, безпеки та соціально-економічних наслідків,

не жертвуючи ефективністю основного онкологічного лікування.

На відміну від майже ідентичних онкологічних результатів, аналіз показників якості життя та функціонального статусу продемонстрував виразні відмінності між порівнюваними групами. Як видно з таблиці 1, через 4 тижні після проведення терапії радіоактивним йодом пацієнти, підготовлені з використанням рл-ТТГ, мали достовірно вищі значення фізичного та психічного компонентів за опитувальником SF-36 (52,1 ± 7,3 та 49,3 ± 8,0 бала відповідно) порівняно з групою відміни левотироксину (45,4 ± 8,0 та 42,0 ± 7,8 бала).

Клінічно це відображається як менша вираженість соматичної слабкості, астенії, когнітивних порушень, тривожно-депресивних симптомів та швидше відновлення повсякденної активності. Особливо показовим є співвідношення пацієнтів із помірними й тяжкими симптомами гіпотиреозу: лише 10,0% у групі рл-ТТГ проти 80,0% у групі медикаментозно індукованого гіпотиреозу. Така різниця свідчить про принципово різний вплив двох стратегій на самопочуття хворого в період підготовки та раннього післялікувального спостереження.

Не менш важливим показником, який має безпосередні організаційні й економічні наслідки, є кількість днів тимчасової непрацездатності, що припадають на період підготовки і проведення радіойодтерапії. У групі рл-ТТГ медіана цього показника становила 5 днів (міжквартильний діапазон 3-7 днів), тоді як у групі відміни левотироксину – 21 день (1428 днів). Отже, застосування рл-ТТГ дозволяє більш ніж утричі скоротити тривалість непрацездатності, що є важливим аргументом на користь цієї стратегії в контексті планування ресурсів системи охорони здоров'я та мінімізації непрямих витрат.

Щодо безпеки обидві стратегії продемонстрували прийнятний профіль, однак із певними нюансами. У групі рл-ТТГ не зареєстровано жодного серйозного небажаного явища. У групі відміни левотироксину зафіксовано один випадок транзиторної декомпенсації ішемічної хвороби серця на тлі вираженого гіпотиреозу, який, хоча й не призвів до стійких наслідків, однак відображає потенційно вищий ризик дестабілізації супутньої патології в умовах медикаментозно індукованого гіпотиреозу.

У сукупності з даними щодо симптомів гіпотиреозу та якості життя це дозволяє розглядати рл-ТТГ як більш безпечну в контексті загального клінічного стану та коморбідності стратегію, особливо у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком та полікоморбідністю.

Клініко-організаційний аналіз етапів надання медичної допомоги пацієнтам з диференційованим раком щитоподібної залози дозволив розробити структурований клінічний маршрут, в якому логічно інтегровано застосування рл-ТТГ.

Рисунок 1 відображає узагальнений маршрут пацієнта: від первинного виявлення патології щитоподібної залози на рівні сімейного лікаря, через етап консультативно-діагностичного центру (поглиблена візуалізація, морфологічна верифікація діагнозу), хірургічне лікування у спеціалізованому стаціонарі, до проведення терапії радіоактивним йодом та подальшого диспансерного спостереження. Важливим є те, що в цій схемі чітко позначено точки входу та виходу між рівнями допомоги, а також зони відповідальності різних фахівців (сімейного лікаря, ендокринолога, хірурга, фахівця з ядерної медицини), що сприяє зменшенню фрагментації маршруту пацієнта.

Рисунок 2 деталізує критичний фрагмент маршруту – алгоритм вибору стратегії підготовки до терапії радіоактивним йодом. Центральним елементом цього алгоритму є блок прийняття рішення щодо доцільності медикаментозно індукованого гіпотиреозу з урахуванням супутньої патології, функціонального статусу, професійних та соціальних факторів. За наявності протипоказань або вираженої небажаності гіпотиреозу (кардіоваскулярні ризики, тяжка полікоморбідність, необхідність зберігати працездатність) алгоритм веде клініциста до вибору стратегії з використанням рл-ТТГ. У протилежному випадку залишається можливість традиційної підготовки шляхом відміни левотироксину.

На нашу думку, візуалізація маршруту у вигляді цих двох рисунків має не лише ілюстративну, а й практичну цінність. По-перше, вона формалізує процес прийняття клінічних рішень на різних рівнях системи охорони здоров'я, що полегшує міжфахову взаємодію. По-друге, дозволяє інтегрувати отримані нами клінічні результати (еквівалентність онкологічної ефективності та переваги щодо якості життя і непрацездатності) безпосередньо у щоденну практику шляхом чіткого визначення показань до застосування рл-ТТГ у конкретних клінічних ситуаціях.

У цілому, результати дослідження свідчать, що запропонований клінічний маршрут з вбудованим алгоритмом вибору стратегії підготовки до терапії радіоактивним йодом забезпечує баланс між онкологічною ефективністю, безпекою, пацієнт-орієнтованістю та організаційною доцільністю, створюючи передумови для його подальшого масштабування в практиці закладів третинного рівня.

Первинна ланка (сімейний лікар / лікар ЗП-СЛ)

- підозра на патологію щитоподібної залози (пальпаторно, за даними УЗД, лабораторними показниками)
- направлення до лікаря-ендокринолога / лікаря-хірурга консультативно-діагностичного центру.

Консультативно-діагностичний етап (лікар-ендокринолог, лікар-хірург, лікар-онколог)

- розширене ультразвукове дослідження;
- тонкоголкова аспіраційна біопсія вузла;
- дообстеження (гормональний профіль, за потреби – КТ/МРТ, інші методи візуалізації).
- встановлення діагнозу диференційованого раку щитоподібної залози
- направлення до стаціонару.

Стаціонарний етап (хірургічне лікування)

- тотальна тиреоїдектомія ± лімфодисекція;
- післяопераційна гістологічна верифікація;
- первинна стратифікація ризику рецидиву.
- формування показань до терапії радіоактивним йодом
- підготовка до радіойодтерапії (див. рис. 2).

Етап терапії радіоактивним йодом

- вибір стратегії підготовки (рекомбінантний людський ТТГ / відміна левотироксину);
- введення радіоактивного йоду;
- посттерапевтична сцинтиграфія.

Етап диспансерного спостереження

- регулярні візити до ендокринолога;
- контроль тиреоглобуліну, антитіл до тиреоглобуліну;
- УЗД шиї;
- за потреби – стимульовані дослідження (Тг, сцинтиграфія) знову із застосуванням рекомбінантного людського ТТГ та/або корекція подальшої тактики: підтримуюча терапія, додаткові курси радіойодтерапії, перегляд стратифікації ризику.

Рисунок 1. Узагальнений клінічний маршрут пацієнта з диференційованим раком щитоподібної залози.

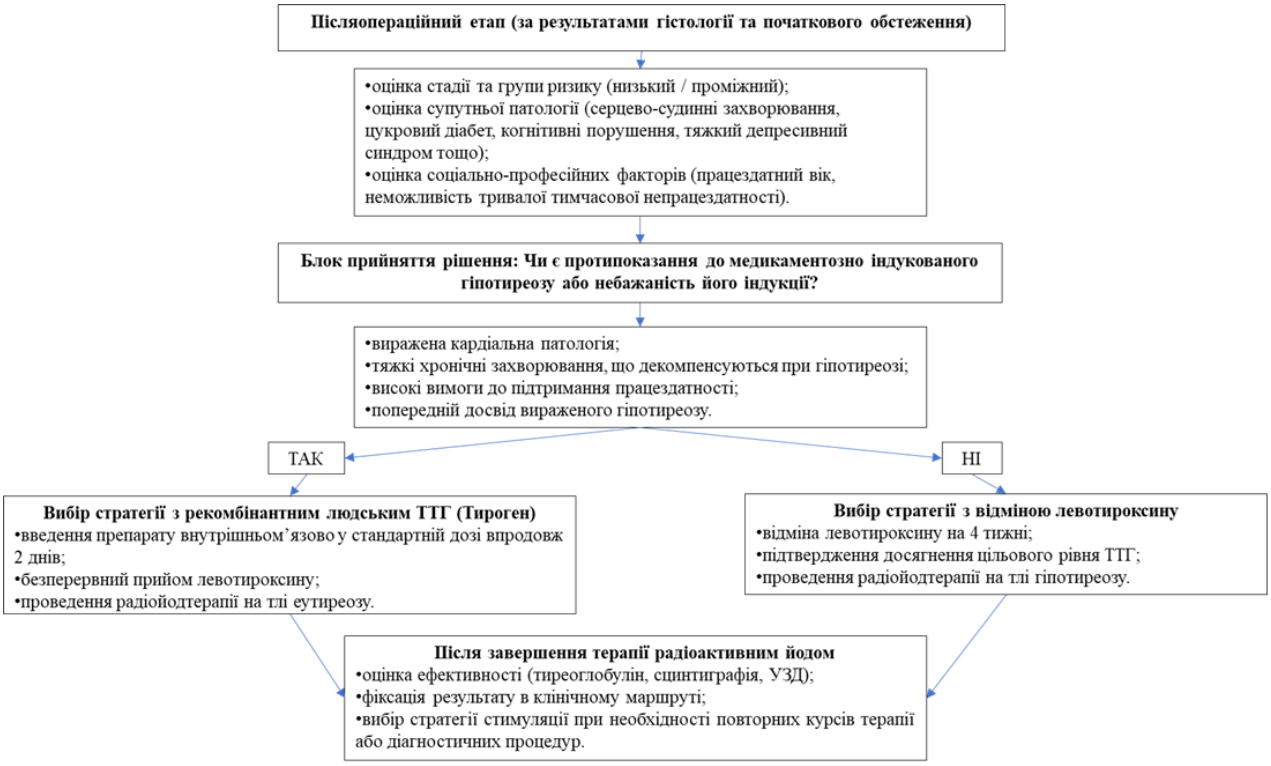

Рисунок 2. Алгоритм вибору стратегії підготовки до терапії радіоактивним йодом у межах клінічного маршруту.

ДИСКУСІЯ

Розроблений клінічний маршрут та результати порівняльного аналізу двох стратегій підготовки до терапії радіоактивним йодом демонструють, що застосування рекомбінантного людського тиреотропного гормону у пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози є клінічно обґрунтованим та організаційно доцільним у реальних умовах спеціалізованого закладу. На нашу думку, ключовим є те, що рекомбінантний людський тиреотропний гормон забезпечує онкологічні результати, співставні з традиційною підготовкою шляхом відміни левотироксину, при істотному покращенні переносимості лікування, якості життя та зменшенні соціально-економічного тягаря. Це узгоджується зі сучасними міжнародними клінічними рекомендаціями, які розглядають обидві стратегії як прийнятні з точки зору онкологічної ефективності, з акцентом на пацієнт-орієнтованість при виборі методу стимуляції тиреотропіну [1, 2].

У нашому дослідженні частота успішної абляції залишкової щитоподібної тканини та частка пацієнтів зі стимульованим тиреоглобуліном < 1 нг/мл через 6-12 місяців не відрізнялися між групами. Подібні результати продемонстровано в рандомізованих контрольованих дослідженнях, де порівнювали абляцію за умов підготовки з використанням рекомбінантного людського тиреотропного гормону та на тлі відміни левотироксину, і не виявили різниці в успішності абляції та ранніх онкологічних кінцевих точках [4, 5].

Метааналізи та великі спостережні когортні дослідження також підтверджують еквівалентність обох підходів щодо абляції та показників безрецидивного виживання у пацієнтів низького та проміжного ризику [5, 6, 9]. Таким чином, з позиції клінічного маршруту екзогенна стимуляція тиреотропіну може розглядатися як альтернативний, але рівноцінний за ефективністю варіант підготовки до терапії радіоактивним йодом.

Переваги стратегії із застосуванням рекомбінантного людського тиреотропного гормону стають особливо очевидними при аналізі вторинних кінцевих точок, інтегрованих у запропонований маршрут. За даними нашої роботи, пацієнти, підготовлені з використанням рекомбінантного людського тиреотропного гормону, мали достовірно вищі показники фізичного та психічного компонентів якості життя за SF-36, меншу частку випадків помірних і тяжких симптомів гіпотиреозу та істотно меншу тривалість тимчасової непрацездатності. На нашу думку, це відображає ключову перевагу збереження еутиреозу в період підготовки, що також переконливо продемонстровано в дослідженнях, де порівнювали якість життя та переносимість різних методів стимуляції тиреотропіну [5, 7].

Економічні моделі, побудовані у різних країнах, показали, що, попри вищу пряму вартість препарату, стратегія застосування рекомбінантного людського тиреотропного гормону може бути економічно виправданою за рахунок скорочення непрямих витрат, пов'язаних із непрацездатністю та симптомами гіпотиреозу [8]. Наші результати щодо зменшення кількості днів тимчасової непрацездатності узгоджуються з такими фармакоекономічними оцінками.

Зіставлення отриманих клінічних даних з організаційними аспектами надання медичної допомоги дозволило запропонувати структурований клінічний маршрут, який включає чітко окреслені точки прийняття рішень щодо вибору стратегії підготовки до терапії радіоактивним йодом. Ми вважаємо, що ключовими є два вузлові етапи: первинне планування терапії радіоактивним йодом після хірургічного лікування та етап контрольного обстеження через 612 місяців, коли може виникати потреба у стимульованому визначенні тиреоглобуліну або діагностичній сцинтиграфії. На кожному з цих етапів до маршруту інтегровано стратифікацію пацієнтів за ризиком рецидиву, профілем супутньої патології й соціально-професійним статусом, що узгоджується з принципами персоналізованого підходу, викладеними у сучасних міжнародних настановах [1, 2, 10]. Це дає змогу не тільки оптимізувати клінічні рішення, а й мінімізувати необґрунтоване використання ресурсоємних технологій.

З точки зору організації медичної допомоги запропонований маршрут сприяє кращій координації між рівнями: від первинної ланки до консультативно-діагностичного етапу, стаціонарного лікування та тривалого диспансерного спостереження. Чіткий розподіл ролей сімейного лікаря, ендокринолога, фахівця з ядерної медицини та хірурга відповідає сучасним моделям інтегрованої допомоги, орієнтованої на пацієнта [3]. Формалізація цих взаємозв'язків у вигляді клінічного маршруту, на нашу думку, зменшує ризик фрагментації допомоги, дублювання обстежень та затримок у прийнятті лікувальних рішень, що особливо важливо в умовах обмежених ресурсів.

Водночас наше дослідження має низку обмежень. Воно виконане в одноцентровому форматі, має ретроспективний характер і базується на відносно невеликій вибірці. Нерандомізований розподіл пацієнтів на групи, зумовлений клінічними та організаційними факторами, потенційно створює ризик селекційного зміщення. Крім того, фармакоекономічні висновки ґрунтуються на непрямих показниках (кількість днів тимчасової непрацездатності, вираженість симптомів гіпотиреозу), тоді як повноцінний аналіз потребує розрахунку вартості «пацієнто-курсу» з урахуванням прямих і непрямих витрат. Однак наявні проспективні та ретроспективні роботи, включно з великими когортами та метааналізами, додатково підтверджують еквівалентність онкологічних результатів при використанні обох стратегій стимуляції та демонструють переваги рекомбінантного людського тиреотропного гормону щодо якості життя й безпеки [4-6, 9].

На нашу думку, інтеграція рекомбінантного людського тиреотропного гормону в клінічний маршрут пацієнтів із диференційованим раком щитоподібної залози є логічним кроком до гармонізації національної практики з положеннями міжнародних рекомендацій [1, 2] та до посилення пацієнт-орієнтованості медичної допомоги. Подальші проспективні мультицентрові дослідження з тривалим періодом спостереження, доповнені детальним фармакоекономічним аналізом, дозволять більш повно оцінити вплив такої стратегії на віддалені онкологічні результати, витрати системи охорони здоров'я та якість життя пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У проведеному дослідженні продемонстровано, що застосування рекомбінантного людського тиреотропного гормону як стратегії підготовки до терапії радіоактивним йодом у пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози забезпечує онкологічні результати, співставні з традиційною підготовкою шляхом відміни левотироксину з індукцією гіпотиреозу. Частота успішної абляції залишкової тиреоїдної тканини та частка пацієнтів зі стимульованим тиреоглобуліном нижче діагностично значущого порогу не відрізнялися між групами, що свідчить про відсутність компромісу щодо ефективності базового онкологічного лікування при переході до еутиреоїдної стратегії стимуляції тиреотропіну.

Водночас стратегія із застосуванням рекомбінантного людського тиреотропного гормону продемонструвала істотні переваги з позиції якості життя та функціонального стану пацієнтів. Збереження еутиреозу на етапі підготовки до терапії радіоактивним йодом асоціювалося зі значно нижчою частотою помірних і тяжких симптомів гіпотиреозу, вищими показниками фізичного та психоемоційного компонентів за шкалами якості життя та більш швидким відновленням повсякденної активності. Особливо показовим є суттєве скорочення тривалості тимчасової непрацездатності, що підкреслює соціально-економічну доцільність еутиреоїдної стратегії, особливо для пацієнтів працездатного віку.

Отримані дані свідчать про прийнятний та, в певних аспектах, більш сприятливий профіль безпеки рекомбінантного людського тиреотропного гормону порівняно з медикаментозно індукованим гіпотиреозом, зокрема у контексті ризику декомпенсації супутньої серцево-судинної патології. Це має особливе значення для пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком та полікоморбідністю, у яких індукція тяжкого гіпотиреозу може бути клінічно небажаною або навіть небезпечною. Таким чином, у зазначеного контингенту хворих рекомбінантний людський тиреотропний гормон може розглядатися як пріоритетна стратегія підготовки до терапії радіоактивним йодом.

Важливим результатом роботи є формування структурованого клінічного маршруту пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози із чітким позиціонуванням етапів, на яких доцільне застосування рекомбінантного людського тиреотропного гормону. Запропонований маршрут, доповнений алгоритмом вибору стратегії підготовки до терапії радіоактивним йодом, забезпечує логічну інтеграцію клінічних рішень між рівнями медичної допомоги, сприяє зменшенню фрагментації лікувального процесу та створює підґрунтя для впровадження пацієнт-орієнтованої моделі ведення хворих.

Попри одноцентровий характер та обмежений обсяг вибірки, результати дослідження мають вагоме прикладне значення для гармонізації національної практики з положеннями сучасних міжнародних настанов. Вони демонструють можливість інтеграції рекомбінантного людського тиреотропного гормону у клінічні маршрути пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози без втрати онкологічної ефективності та з потенційними клінічними, організаційними й соціально-економічними перевагами.

Перспективи подальших досліджень полягають насамперед у проведенні проспективних мультицентрових спостережень з тривалим періодом нагляду, спрямованих на оцінку віддалених онкологічних результатів, стабільності біохімічної відповіді, частоти пізніх рецидивів та необхідності повторних курсів радіойодтерапії при використанні різних стратегій стимуляції тиреотропіну. Не менш актуальним є виконання повноцінних фармакоекономічних аналізів, які дозволять кількісно оцінити співвідношення витрат та ефективності для рекомбінантного людського тиреотропного гормону в умовах національної системи охорони здоров'я.

Додаткового розвитку потребують дослідження, спрямовані на апробацію та адаптацію запропонованого клінічного маршруту в інших закладах третинного рівня з різними організаційними моделями, а також на оцінку можливостей цифрової підтримки клінічних рішень (інтеграція алгоритму в медичні інформаційні системи, електронні протоколи). Це дозволить підвищити відтворюваність і масштабованість маршруту, забезпечити стандартизацію підходів до вибору стратегії підготовки до терапії радіоактивним йодом та зміцнити доказову базу для широкого впровадження еутиреоїдної моделі ведення пацієнтів із диференційованим раком щитоподібної залози

ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Дана стаття базується на аналізі публічно доступних наукових даних, опублікованих у рецензованих журналах, клінічних рекомендаціях та базах даних. Під час роботи не використовувалися дані, що можуть ідентифікувати пацієнтів, а також не було необхідності отримання схвалення від етичного комітету, оскільки дослідження не включало нові клінічні втручання чи первинний збір інформації про пацієнтів.

Автор дотримувалась етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації та міжнародних стандартів для публікацій у медичних журналах, включаючи рекомендації ICMJE (Міжнародного комітету редакторів медичних журналів).

Жоден елемент роботи не містить плагіату чи фабрикації даних. Всі джерела інформації відповідно процитовані та належним чином оформлені

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Ця наукова робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Оптимізація підходів до надання спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам хірургічного профілю з використанням персоніфікованого анестезіологічного забезпечення» (державний реєстраційний номер: 0125U000315), що реалізується у 2025-2029 роках. Виконавцем зазначеної науково-дослідної роботи є Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

Автор гарантує, що вона не отримувала жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

ВНЕСОК АВТОРІВ

Ткаченко Р. П.[A–F]

REFERENCES

1. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., et al. (2016). 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid, 26(1), 1-133. https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020
2. Filetti, S., Durante, C., Hartl, D., et al. (2019). Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 30(12), 1856-1883.
3. National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Thyroid disease: Assessment and management (NICE guideline NG145). https://www.nice.org.uk/guidance/ng145
4. Pacini, F., Ladenson, P. W., Schlumberger, M., 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. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 91(3), 926-932. https://doi.org/10.1210/jc.2005-1833
5. Fu, H., Ma, C., Tang, L., et al. (2015). Recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid cancer: A meta-analysis. Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 59(1), 121-128.
6. Daraghma, M., et al. (2025). Recombinant human TSH versus thyroid hormone withdrawal for radioactive iodine therapy in differentiated thyroid cancer: A comprehensive review. Journal of Clinical Medicine, 14(14), 5000. https://doi.org/10.3390/jcm14145000
7. Nygaard, B., Jensen, E. W., Kvetny, J., et al. (2013). A placebo-controlled, blinded and randomized study on the effects of recombinant human TSH on quality of life in patients undergoing radioiodine ablation. European Thyroid Journal, 2(3), 195-202.
8. Sohn, S. Y., Jang, H. W., Cho, Y. Y., Kim, S. W., & Chung, J. H. (2015). Economic evaluation of recombinant human thyroid stimulating hormone stimulation vs. thyroid hormone withdrawal prior to radioiodine ablation for thyroid cancer: The Korean perspective. Endocrinology and Metabolism, 30(4), 531-542. https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.4.531
9. Tsai, J. R., Wu, M. H., Chen, S. T., et al. (2023). Recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal preparation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer: Experience in a South Taiwanese medical center. Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 39(4), 338-348. https://doi.org/10.1002/kjm2.12621
10. Cherenko, S. M. (2016). Thyroid nodules and thyroid cancer: What approaches to diagnosis and treatment are recommended by American Thyroid Association in 2015. International Journal of Endocrinology (Ukraine), 12(4), 34-42. https://iej.zaslavsky.com.ua/article/view/473

Abstract

CLINICAL PATHWAY OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER USING RECOMBINANT HUMAN THYROID-STIMULATING HORMONE

Rimma P. Tkachenko

State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Introduction. Differentiated thyroid cancer is a tumor with long-term survival, but requires long-term dynamic observation and radioactive iodine therapy. The key prereqisite for the effectiveness of radiotherapy and diagnostic monitoring is to achieve a sufficient level of thyroid-stimulating hormone. Traditional preparation through levothyroxine withdrawal is accompanied by drug-induced hypothyroidism, deterioration of the quality of life of patients and an increase in the risk of developing concomitant pathology. Recombinant human thyroid-stimulating hormone (thyrotropin Alpha, the drug Thyrogen) enables stimulation thyroid tissue without further development of hypothyroidism, while maintaining the effectiveness of radioactive iodine and other diagnostic procedures.

Aim. To substantiate and develop a clinical pathway for patients with differentiated thyroid cancer by including recombinant human thyroid-stimulating hormone at the stage of primary treatment of the disease and further patient follow-up.

Materials and methods. An analytical clinical and organizational study was conducted at the facilities of the State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department through expert analysis of existing clinical pathways for patients with thyroid cancer, nodular and toxic goiter and hyperparathyroidism, which are approved at the healthcare institution. Also, during the study, an analysis of current international guidelines and recommendations of leading professional associations was conducted. A comparative analysis of the use of Thyrogen was conducted in 60 patients who were divided into two age- and sex-matched groups.

Results. A phased clinical pathway was developed for patients with diagnosed differentiated thyroid cancer who underwent total thyroidectomy. This pathway was divided into the main stages of primary and specialized medical care; indications for inpatient treatment and recommendations for further dispensary supervision were identified. The developed clinical pathway integrates recommendations for the use of recombinant human thyroid-stimulating hormone in preparation for radioactive iodine therapy in patients with low and moderate risk of disease recurrence, as well as in patients for whom induced hypothyroidism is an undesirable consequence. The algorithm for conducting a control examination after six and 12 months using the determination of thyroglobulin stimulated by recombinant human thyroid-stimulating hormone with ultrasound examination of the thyroid gland is also described. The pathway we developed is an example of implementing an integrated method of treating patients with endocrine pathology, in particular with differentiated thyroid cancer.

Conclusions. The inclusion of recombinant human thyroid-stimulating hormone in the clinical pathway for managing patients with differentiated thyroid cancer will allow for the harmonization of existing organizational approaches with modern international recommendations and the minimization of the period of drug-induced hypothyroidism, which in turn will make it possible to improve the patient's quality of life. Conducting further studies and assessing the real clinical results, economic feasibility of implementing the developed pathway is a promising area of research.

Keywords: **differentiated thyroid cancer, thyrotropin Alpha, radioactive iodine therapy, clinical route, patient quality of life, organization of medical care, human thyroid-stimulating hormone**

Received: 24.07.2025
Accepted: 2.10.2025