

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор
Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм,
Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. XLIV

2015

Брой 1

Лабораторната находка при описаните синдроми е представена в обобщен вид в табл. 2.

Таблица 2

	T4	T3	rT3	ТСХ	Серумно ниво на селен
Мутация в TR β	висок	висок	висок	нормален или леко завишен	–
Мутация в TR α	нисък	висок	много нисък		–
Мутация в MCT8	нисък	висок	нисък		–
Мутация в SBP2 гена	висок	нисък	висок		ниско

***Забележка.** При еутиреоидния “sick” синдром (синдром на ниския T3 при тежки общи заболявания) T3 е нисък, rT3 е повишен, а T4 – нормален. При много тежки състояния и T4 се понижава*

В заключение, синдромите на намалена чувствителност към тиреоидните хормони са хетерогенна група редки генетични дефекти, обикновено наследствени, с многообразна клинична картина и протичане, зависещо донякъде от случайността.

М. Ванкова

СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА ДИФЕРЕНЦИРАНИЯ ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ

Pacini, F. et L. De Groot. Contemporary management of differentiated thyroid cancer. Last Updated: April, 2014 Available online at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/s1-contemporary-management-of-differentiated-thyroid-cancer/>

Поведението при диференциран рак на щитовидната жлеза обикновено включва няколко стъпки – поставяне на диагноза, оперативно отстраняване и стадиране – изходно и постоперативно. Основни етапи от диагностичния процес са снемането на анамнеза, физикалният преглед, функционалните хормонални тестове, определянето на нивото на калцитонин в кръвта, ултразвуковото изследване на шийна област, често се провежда и тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ). Понякога за прецизиране на диагнозата са необходими радиоизотопна сцинтиграфия, КТ, МРТ или позитронно-емисионна томография (ПЕТ). Предоперативно се изследват тиреотропен хормон (ТСХ), свободен тироксин (СТ4) и тиреопероксидаз-

ни антитела (ТРО-антитела). Не се препоръчва изследване на тиреоглобин предоперативно, защото той е увеличен при всяко едно заболяване на щитовидната жлеза. Ключът към диагнозата е ултразвуковото изследване на щитовидната жлеза, с което се определят размерът, формата и броят на лезиите, отстоянието им от околните тъкани, наличието на суспектни за малигненост шийни лимфни възли. Най-важният тест е провеждането на ТАБ и нейното интерпретиране. Последното може да бъде улеснено, ако едновременно с цитологичното изследване се изследват и туморни генетични маркери в отделения материал. Те могат да намалят или да увеличат статистическата вероятност туморът да е малигнен. При съмнение за метастатична болест се прибягва към целотелесно скениране, но това най-често се прави след операцията.

Ход на заболяването

Правилното поведение при лечението на рака на щитовидната жлеза изисква познаването на естествения ход на болестта, а той зависи от хистологичния вариант (папиларен, фоликуларен или друг). Прогнозата зависи и от възрастта на пациента при поставяне на диагнозата. С всяко следващо десетилетие прогнозата се влошава. Като ориентир служи възрастта 45 години. Преди тази възраст прогнозата е по-благоприятна и стадирането по TNM класификацията е по-различно. С възрастта се увеличава честотата на нискодиференцираните злокачествени новообразувания, нараства и общата смъртност. Бременността изглежда не оказва влияние върху протичането на настоящ или лекуван в миналото тиреоиден карцином. Общо взето, прогнозата при мъжкия пол е по-лоша, отколкото при женския. Тя е логично по-лоша и при напредналите случаи с инвазия на тиреоидното ложе, бързо нарастващ туморен размер и данни за метастатична болест.

Папиларният карцином е с пикова честота около 30-ото и 40-ото десетилетие на живота. По-чест е при жените спрямо мъжете в съотношение 3:1. Папиларният карцином съставлява 60-70% от всички тиреоидни карциноми при възрастните и 70% от тези при децата. Заболяването има тенденция да остава локализирано дълго време, с бавно метастазиране към регионалните шийни лимфни възли или в горните медиастинални лимфни възли. Лезиите в щитовидната жлеза са мултицентрични при около 20% от случаите, особено при децата. При прилагане на стриктните хистологични критерии се оказва, че може би 2/3 от папи-

ларните карциноми имат фоликуларни елементи. Естественят ход на заболяването при тези тумори изглежда е подобен на този при изцяло папиларните хистологични варианти. Метастази може да има и в двата случая. Към настоящия момент смесените тумори се разглеждат заедно с всички останали папиларни карциноми. Папиларните карциноми като цяло се развиват изключително бавно, в продължение на десетилетия, а през последните години се е изменила и епидемиологията им – откриват се по-често, по-рано, в по-малък размер и преди появата на лимфни метастази.

Много папиларни тумори се откриват случайно при ултразвуково изследване на шията и се означават като „окултни“ или „минимални“ карциноми с размер под 0,5-1 cm. Терминът „окултен“ се е използвал в медицинската литература с различни значения, включително в случаите на налични метастази в лимфните възли, но липса на явно първично огнище, както и в случаите на локализиран карцином с размер под 1,5 cm. В момента предпочитаният термин е микрокарцином. В едно проучване на Mayo Clinic са проследени 820 пациенти с окултен папиларен карцином с размер под 1,5 cm, които са лекувани консервативно със субтотална резекция на щитовидната жлеза и лимфна дисекция, но 6 от пациентите (0,7%) са развили дисеминирани метастази и са починали. При пациентите с правилно лекуван микрокарцином се установяват 96-100% преживяемост след 15-30 години.

Заболяването може да е агресивно при деца, но протича значително по-благоприятно при лица под 40-годишна възраст. Характерно при младите пациенти е, че имат малки първични лезии и изразена аденопатия, но дори и при обективни данни за локална инвазия прогнозата остава добра. Когато папиларният карцином се установи при пациенти над 45-годишна възраст, микроскопското изследване на хистологичния материал често разкрива зони на ниска диференциация – белег на по-неблагоприятно клинично протичане. Лезиите по-често са големи и по-склонни да инфилтрират околните тъкани. Може да се предположи, че пациентите, които умират от тиреоиден карцином в напреднала възраст, са носители на заболяването години преди откриването му и че то просто е еволюирало в по-малигна фаза на развитие.

Папиларният карцином метастазира по лимфен път локално в шийните лимфни възли, където сформира кистични промени, понякога променящи структурата им така, че малигнената тъкан е оскъдна. По време на ТАБ се изследва **количество на тиреоид**

лобулина в аспирата. Наличието на лимфни метастази корелира с риска от рецидив, но не повлиява общата смъртност, ако пациентът е на възраст под 45 години. Съответно след тази възраст лимфните метастази са свързани и с по-висока смъртност.

Туморите често метастазират в белите дробове и костите. Папиларните карциноми сформират нодули в белите дробове или пък те имат дифузно „заснежен” вид. Тези метастази са изключително добре толерирани и пациентите са с относително нормална физическа активност за 10-30 години. При метастазирание в белия дроб специално фоликуларният вариант на папиларния тиреоиден карцином има склонност към активна хормонална продукция. Тези метастази могат дори да служат като източник на тиреоидни хормони след тотална тиреоидектомия. С нарастване на белодробните метастази състоянието на пациентите се влошава с развитие на рестриктивна и обструктивна белодробна болест. Други възможни усложнения са сформирането на артериовенозни шънтове с последствие хипоксия и цианоза. Шънтовете стават по-видими по време на бременност, вероятно във връзка с повишеното ниво на естрогени.

Хистологичният вариант „tall cell” се среща при 10% от всички случаи на папиларен карцином и има по-агресивно поведение.

В заключение, смъртността от папиларен карцином е ниска и се дължи главно на късно диагностицирано заболяване, с вече налични далечни метастази или локализирано, но агресивно образуване, засягащо съседни структури. Статистически това изглежда така – рискът от летален изход се повишава 6 пъти при екстратиреоидна инвазия при поставяне на диагнозата, 47 пъти при наличие на далечни метастази, 32 пъти при възраст на пациента над 45 години и 6 пъти при туморен размер над 3 cm. Съпътстващият тиреоидит, множествените първични лезии и наличието на лимфни метастази не повлияват смъртността.

Фоликуларният карцином е с най-висока честота през петото десетилетие от живота и съставлява $\frac{1}{4}$ от всички тиреоидни карциноми. Обикновено туморът расте бавно и се открива преди развитието на метастази. Вариациите в хистологичното представяне са големи – от почти нормална структура до изцяло анапластична тъкан, в която не се виждат фоликули или колоид. Инсуларният (островният) вариант на фоликуларния карцином протича по-агресивно. Както при папиларния карцином, честотата е по-висока при женския

спрямо мъжкия пол в съотношение 3:1. Близко 1/2 до 2/3 от тези тумори оперативно са напълно отстранени. Насочващо е описанието от първия оперативен протокол – малките и добре разграничени тумори са с по-благоприятна прогноза от инфилтриращите околните тъкани. **За разлика от папиларния карцином** за фоликуларния не е характерна локалната аденопатия, но ако я има, вероятно това предсказва по-лоша прогноза. Друга разлика е, че разпространението на тумора локално в тиреоидната тъкан повишава общата смъртност. По-агресивните тумори директно инвазират близкостоящите мускули и трахеята. Това е определящо за резецируемостта им и крайната прогноза. Причината за смърт е обструкция на дихателните пътища. Минимално инвазивният вариант е с далеч по-благоприятен ход на протичане.

Фоликуларният карцином **проявява тенденцията да инвазира локалните структури и да метастазира дистантно, като пропуска регионалните лимфни възли**. Най-често се засягат белите дробове и костите. В една серия от пациенти се докладва, че при 1/2 от случаите вече били налични далечни метастази към момента на поставяне на диагнозата. **Костните метастази обикновено са остеолитични**, рядко – остеобластни, и **алкалната фосфатаза обикновено не е повишена**. Първичният тумор и метастазите обичайно запазват способността си да поглъщат йодид и следователно по правило са податливи на лечение с радиоактивен йод. В някои случаи метастазите синтезират тиреоидни хормони в нормални или повишени количества. Терапията с радиоидод подобрява преживяемостта на тези пациенти.

Понякога първичният тумор изглежда напълно доброкачествен, но са налични далечни метастази. Инвазия на капсулата му или на съдовете е единственият критерий за малигненост, освен метастазите. Този вариант е наречен доброкачествена метастазираща струма или още малигнен аденом. Той има по-продължително протичане и се поддава на лечение с радиоактивен йод най-успешно от всички фоликуларни карциноми. Един подтип тиреоидни карциноми, които имат хистологичната картина на групирани островчета, т.нар. „инсуларен” вариант, въпреки анапластичния си вид понякога поглъщат ^{131}I и следователно това лечение може да се прилага и при тях. Не е ясно дали тези тумори правилно са класифицирани като подвариант на фоликуларния рак. Важното послание в случая е, че хистологичната характеристика на тиреоидния рак невинаги е предиктор на успеха от лечението с

радиоактивен йод и такова лечение трябва да се обмисля във всички случаи и да се прилага в даден етап от лечебния процес при всички пациенти, подходящи за това. Нетната добавена смъртност, дължаща се на фоликуларния карцином 10-15 години след диагнозата, е 30-50%. Статистически при 3/4 от случаите, завършили с летален изход, причина са далечните метастази, а при останалата 1/4 – локалната инвазия на болестта.

Hürthle-клетъчните тумори хистологично са добре различими от фоликуларните тумори, но протичат подобно. Те инвазират околните тъкани и рецидивират локално след оперативно лечение. Болестта има пролонгиран ход. **Тези карциноми често не натрупват радиоактивен йод.** Въпреки това в едно проучване на Carlan et al. се установява, че 4,4% от Hürthle-клетъчните карциноми са „горещи“ при сканиране с радиойод, а 8,9% са „топли“. Серумното ниво на тиреоглобулина може да е нормално или повишено. Генетичната мутация *ret/PTC* се открива с повишена честота, което доказва сходния произход на папиларния и Hürthle-клетъчния карцином. Намират се и други прилики – фокална ядрена хипохромазия и ядрени включения. Туморите, които са позитивни за *ret/PTC*, метастазират по лимфен, а не по хематогенен път, подобно на папиларния карцином. Ето защо Hürthle клетъчните карциноми се наричат още Hürthle клетъчни папиларни тиреоидни карциноми.

Избор на оперативна процедура

Обикновено оперативното лечение едновременно завършва диагностичния процес и поставя началото на лечебния процес. Коя операция е най-подходяща, когато ТАБ е суспектна или показателна за рак? При суспектен резултат от ТАБ вероятността за малигненост е 70-80%, а при сигурен резултат за папиларен карцином, хистологията почти винаги дава същото заключение. Следователно при тези два резултата от ТАБ операцията следва да е тотална тиреоидектомия, независимо от размера на възела. Може да се направи и почти тотална тиреоидектомия, при която остават малки участъци тиреоидна тъкан в близост до входа на *n. recurrens* към ларинкса и паращитовидните жлези, с цел съхранението на тези структури и намаляване на риска от постоперативна парализа на гласните връзки и траен хипопаратиреоидизъм. Ако е оставена тиреоидна тъкан, трябва да се планира последваща радиойодаблация.

При несигурен резултат от ТАБ някои автори предпочитат да направят лобектомия с гефрир. **Трябва да се отбележи обаче, че**

изследването на замразено блокче (гефрир) често дава фалшивоотрицателни резултати. В тези случаи, ако крайната диагноза от трайния хистологичен препарат след операцията (парафиновото блокче) е рак, се налага втора операция за осигуряване на радикалност. Ето защо най-добре за пациентите е първоначалната операция да бъде тотална или почти тотална тиреоидектомия. В таблица 1 е предложен опростен алгоритъм за подбор на обема на операцията според резултата от ТАБ и клиничния клас. Клиничните класове са четири: I – тумор в щитовидната жлеза, II – засегнати лимфни възли, III – фиксирани лимфни възли или тумор, инвазиращ тъкани в шията, IV – наличие на далечни метастази.

Таблица 1. Оперативен подход при рак на щитовидната жлеза

Тип	Клиничен клас	Операция
Папиларен, фоликуларен	I клиничен клас, < 1 cm	Лобектомия ± контра-латерална субтотална тиреоидектомия*
Папиларен, фоликуларен	1 cm, > 1 cm, или мулти-центричен, или след радиойодтерапия	Почти тотална или тотална тиреоидектомия, оценка на централни лимфни възли
Папиларен, фоликуларен	II, суспектни лимфни възли при ултразвуково изследване или ТАБ, или по време на операцията	Почти тотална тиреоидектомия + модифицирана лимфна дисекция
Папиларен, фоликуларен	III	Възможно най-радикална резекция (без да води до инвалидизиране)
Папиларен, фоликуларен	IV	

*Ако туморът в отстранения материал е < 1 cm, не се налага втора, разширена операция

От пациентите с папиларен карцином, локализиран в щитовидната жлеза, някои имат метастази в шийните лимфни възли, а при други на пръв поглед такива липсват. Съществува спор, дали винаги трябва да се провежда профилактична лимфна дисекция на централните лимфни възли. Някои центрове я подкрепят, докато други пристъпват към нея само ако има предоперативни данни от ултразвуковото изследване за суспектни лимфни възли или такива се установят по време на операцията. Същият подход е валиден и за останалите групи регионални лимфни възли. Най-

честият въпрос, който възниква в практиката, е как да се подходи, ако след лобектомия на трайния хистологичен препарат се установи рак (понякога случайно). Няколко препоръки подкрепят извършването на втора, по-радикална операция. Изключение правят случаите на малки, единични възли, локализирани в щитовидната жлеза, с хистологичен резултат папиларен карцином и липса на метастази в шийните лимфни възли.

Подходът, който е предложен тук, се основава на няколко наблюдения. Първо, при 25-90% от случаите се установяват няколко първични тумора (мултицентричен тумор) в щитовидната жлеза. Този твърде широк процентов диапазон има просто обяснение – не всеки патолог прави срезове на цялата отстранена жлеза, но ако ги направи, вероятността да намери няколко огнища на ракова трансформация се удвоява. Второ, няма зависимост между размера на тумора и честотата на вътреглангуларната дисеминация, т.е. и при много малък злокачествен възел може да се установи множествена дисеминация в щитовидната жлеза. Съществува друга зависимост – колкото по-нискодиференциран е първичният тумор, толкова по-висока е вероятността за вътреглангуларна дисеминация. По тези причини много автори, вкл. De Groot et al., препоръчват избора на по-радикална операция (табл. 1). Hay et al. проследяват пациенти с нискорисков папиларен карцином, лекувани в Mayo Clinic с различни по обем оперативни подходи, и установяват, че смъртността не зависи от обема на операцията, но честотата на локалните рецидиви зависи, т.е. те са по-чести при по-щадящите интервенции. Предвид тези данни авторите заключават, че най-подходящата операция за повечето пациенти е билатералната резекция на щитовидната жлеза. Те не подкрепят тоталната тиреоидектомия поради високата честота на постоперативния хипопаратиреоидизъм (от 1 до 25%) и риска от парализа на гласните връзки (едностранното засягане на п. Recurrens достига 5%, двустранното е значително по-рядко). Всички хирурзи правят опит да имплантират отстранените паращитовидни жлези в m. sternocleidomastoideus.

Стадиране на болестта

Стадирането на тумора след оперативното лечение е това, което наистина може да предскаже риска от рецидив и прогнозата за пациента. То определя и дали е необходимо последващо лечение. Най-добрата система за стадиране е TNM класификация-

та, която е достатъчно опростена и в същото време има добра предиктивна стойност (табл. 2).

Таблица 2. TNM система за описание на тумора и стадиране (по AJCC и UICC)

TNM		
T1	Тумор ≤ 2 cm	
T2	Първичен тумор с размер над 2 cm, но под 4 cm	
T3	Първичен тумор с размер над 4 cm, локализиран в щитовидната жлеза, или с минимална екстратиреоидна част	
T4a	Всеки един размер на тумора, ако той преминава през капсулата на жлезата и инвазира подкожните меки тъкани, ларингс, трахея, хранопровод или рекурентния ларингеален нерв	
T4b	Туморът инвазира превертебралната фасция или обвива каротидната артерия или медиастиналните съдове	
TX	Не е известен размерът на първичния тумор, но няма екстратиреоидна инвазия	
N0	Няма метастази в лимфните възли	
N1a	Има метастази в лимфните възли от ниво VI (претрахеални, паратрахеални и преларингеални (Delphian, лимфни възли)	
N1b	Има метастази в унилатерални, билатерални, контралатерални шийни или горни медиастинални лимфни възли	
NX	Лимфните възли не са оценени при операцията	
M0	Няма далечни метастази	
M1	Има далечни метастази	
MX	Далечни метастази не са оценявани	
Стадии		
	Възраст < 45 години	Възраст > 45 години
Стадий I	Всяко T, всяко N, M0	T1, N0, M0
Стадий II	Всяко T, всяко N, M1	T2, N0, M0
Стадий III	–	T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
Стадий IVA	–	T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Стадий IVB	–	T4b, всяко N, M0
Стадий IVC	–	Всяко T, всяко N, M1

Съществуват и други системи за стадиране, например вече описаните клинични класове, въведени от Чикагския университет. Въпреки че клиничният клас не взема под внимание хистологичната находка, той има добра предиктивна стойност по отношение изхода от болестта. Разработени са и няколко модифицирани системи за стадиране, в които се отчитат и рисковите фактори, за които се знае, че променят прогнозата – възраст, пол, хистологична диагноза, генетичен анализ. Класификацията EORTC, предложена от Европейската тиреоидна асоциация, е базирана на факторите възраст, пол, хистология, инвазия на околните тъкани и метастази. Модифицираната класификация AMES отчита влиянието на възрастта, големината и интрагландуларното разпространение на първичния тумор, наличието на далечни метастази и плоидността на ДНК. Системата MACIS включва данни относно възраст, инвазивност, метастази, размер на тумора и пълнота на операцията. Изглежда всички системи категоризират еднакво добре пациентите в две големи групи – на нисък и висок риск. Инвазията на тъканите, наличието на метастази, възрастта над 45 години и размер на тумора над 4 cm са белези, поставящи пациентите в групата с висок риск. Напоследък обаче все по-широко се въвежда и т.нар. отложено стадиране. То взема под внимание патологичните, хистологичните и клиничните оценки, но в комбинация с първоначалния отговор към проведеното до момента лечение. Така, пациенти, които веднага след операцията са били определени като високорискови, могат да попаднат в по-благоприятната нискорискова група, ако при проследяването им се установи пълна ремисия на болестта. Една италианска група разделя пациентите на ниско- и високорискови при проследяването им 8-12 месеца след оперативно лечение и/или радиойодаблация (при показаните за такава). Пациентите „свободни от болест“, т.е. без данни за болест (негативна ехография на щитовидната жлеза, неизмеримо ниво на базален и стимулиран тиреоглобулин и без други данни за заболяване, например от допълнителни образни изследвания), били класифицирани в групата с нисък риск. Пациентите с данни за персистиране на болестта (вкл. измеримо ниво на тиреоглобулин) били определени като имащи висок риск от рецидив. Авторите демонстрират как приблизително половината от пациентите, които са били определени като високорискови при незабавното постоперативно стадиране, могат да преминат в нискорискова група по-късно при проследяването им. Системата е наречена „Отложена

стратификация на риска”. Предимство на такива отложени класификации, е че те дават оценка на риска от рецидив, нещо, което не е заложено в TNM класификацията.

Супресивна или заместителна терапия

След операцията всички пациенти получават супресивна доза левотироксин. При пациентите с окончателна диагноза рак на щитовидната жлеза ТСХ трябва да се поддържа около 0,1 mIU/ml. Поддържането на ТСХ под 0,1 mIU/ml не носи допълнителна полза, а симптоматиката, свързана с хроничния субклиничен или клиничен хипертиреозидизъм, само частично се облекчава с бета-блокери. Пациентите „свободни от болест”, т.е. считаните за излекувани, трябва да приемат заместителна доза левотироксин с прицел за ТСХ в долната половина на нормата.

Радиойодаблация

Повечето пациенти след тотална тиреоидектомия и всички пациенти след субтотална резекция на щитовидната жлеза ще имат някакъв, макар и малък, функциониращ тиреоиден остатък. Те всички са кандидати за радиойодаблация по две причини. Първо, отстраняването на останалата тъкан със ¹³¹I ще направи проследяването много по-информативно, тъй като последващите целотелесни сканирания и измерването на нивото на тиреоглобулина в кръвта ще бъдат много по-лесни за интерпретация. Второ, смята се, че така се унищожават единични ракови клетки, които теоретично могат да се намират в останалата тиреоидна тъкан (тиреоидна аблация) или някъде извън нея (адювантна терапия). При туморите в стадий I няма единомислие по въпроса дали да се провежда постоперативна аблация. Известно е обаче, че тя подобрява преживяемостта на всички пациенти с хистологична диагноза папиларен или фоликуларен рак и по тази причина авторите я препоръчват при всички пациенти. По данни на авторите постоперативната аблация с радиоактивен йод ¹³¹I намалява и честотата на локалните рецидиви, ако малигненият възел е бил с размер над 1 cm преди операцията. Samaan et al. в обзор, включващ 1599 пациенти, заключават, че лечението с радиоактивен йод е най-силният предиктор на пълната ремисия (преживяемост, свободна от болест).

Аблацията след тотална тиреоидектомия може да се осъществи с 30 mCi (1,1 GBq) ¹³¹I, което се равнява на 10 целоте-

лесни рада. Това ще е напълно достатъчна доза при 80% от пациентите. При останалите 20% се налага прилагането на втора доза при второто сканиране. Някои клиницисти намират тази доза за недостатъчна и провеждат аблацията направо с 50-150 mCi (1,85-5,55 GB). В тези случаи се прилагат регламентирани мерки за безопасност – пациентът задължително е хоспитализиран и т.н. Изборът на по-малка или по-голяма доза до известна степен се определя от хирурга, който има най-ясна представа приблизително какъв е обемът на останалата тиреоидната тъкан. С по-малки дози могат да се унищожат по-успешно малки остатъци. Roos et al. правят обзор върху радиойодаблацията с 30 mCi при пациенти с почти тотална тиреоидектомия и установяват, че тя е толкова ефективна, колкото и по-големите дози. Тъй като облъчването е по-малко, няма нужда пациентите да бъдат хоспитализирани. Намалява се рискът от поражения върху слюнчените жлези. Еднократната доза 100 mCi може да доведе до по-сигурна аблация (за сметка на повече лъчево натоварване за пациента), но между дозите 30 и 75 mCi няма особена разлика по отношение на успеха от аблацията. Няма достатъчно данни, които да сравняват дали една, или друга доза гарантират по-добра преживяемост. Знае се, че най-общо радиойодаблацията се избягва при пациенти под 21-годишна възраст с размер на тумора под 1 cm. Всички останали – на възраст над 21 години, с тумор с размери над 1 cm, с множествени интрагландуларни тумори или с лимфни метастази, както и тези с анамнеза за облъчване в областта на шията, подлежат на терапевтична радиойодаблация. Тази практика, следвана в много клиники, е в конфликт с някои препоръки за добра клинична практика. Това има своето обяснение. Препоръките като цяло се базират на сигурни доказателства. Не е изненадващо, че доказването на допълнителна полза от провеждането на радиойодаблация при пациенти с „нискорисков“ папиларен карцином, т.е. намаляване на смъртността, не е лесна задача, като се има предвид, че смъртността така или иначе е ниска – 20-годишната преживяемост е сигурна при 95% от пациентите. Дори да няма допълнителна полза по отношение на преживяемостта (макар че вече се споменаха някои данни в полза на обратното), то със сигурност проследяването на пациентите става много по-надеждно. Лесно се интерпретират последващите сцинтиграфии и ултразвукови изследвания на щитовидната жлеза

(липсва остатъчна тиреоидна тъкан), тиреоглобулинът е на или под нивото на измеримост (няма тиреоглобулин, защото няма тиреоидна тъкан), а пациентът ще бъде сигурен, че туморът го няма (осигурява се психичен комфорт). На практика в литературата липсват съобщения за странични ефекти от прилагането на дозата 30 mCi при липса на бременност.

Показанията за провеждане на радиойодаблация са описани в препоръките на Американската тиреоидна асоциация (АТА). Пациентите са разделени на три групи – първа, при която поради много ниския риск от рецидив и липсата на допълнителна полза аблацията не се смята за необходима. Втора, при която допълнителната полза, ако изобщо я има, не е доказана (решението е индивидуално и се взема от лекуващия специалист), и трета, при която прилагането ѝ се счита за показано поради доказани ползи – намален риск от рецидив и намалена смъртност.

Независимо от протокола, който се изпълнява, и дозата, която се прилага, при радиойодаблацията винаги ще има една малка група – 20% от пациентите, при която ще се наложи и втора аблация. Причината за неуспеха до известна степен е неясна. Факторите, които биха могли да имат отношение, изненадващо нямат доказано такова. Използването на по-ниска или по-висока доза радиоактивен йод, нивото на ТСХ преди процедурата, обемът на тиреоидния остатък и йодурията не корелират с честота на неуспех. В ретроспективно проследяване през периода 1992-2001 г. се установяват няколко интересни зависимости. Терапевтичната доза е единствената променлива, която може да предскаже успех от радиойодаблацията (неостатъчна тиреоидна тъкан и т.н.). Повисоките терапевтични дози повишават вероятността за успешна аблация. Това се отнася и в случаите на авансирал рак. **Обаче и с най-високите дози (100-200 mCi) неуспешните процедури са 24,4%.** Важно е да се отбележи и че по-високите диагностични дози не повишават процента на неуспешните аблации (т.е. отрича се хипотезата за ефекта на „зашеметяването“ на жлезата от първата доза с недостатъчен ефект от последвалата терапевтична доза).

Вместо обобщение на казаното дотук, може да се споменат още няколко мнения на различни автори. Според Schlumberger радиойодаблацията не е показана при пациенти с диференциран тиреоиден карцином с размер на лезията под 1,5 cm освен ако не

са налице фактори, обуславящи по-висок риск от рецидив или по-висока смъртност. Wartofsky набелязва ползите от радиойодаблацията дори и при най-нискорисковите групи пациенти – полесно проследяване от лекаря и по-голямо спокойствие за пациента (негативни следващи сцинтиграфии и неизмеримо ниво на тиреоглобулина). Той предлага използването на ниска доза радиоактивен йод. Трябва да се изтъкне, че няма единомислие по отношение на показанията за радиойодаблация.

Подготовка за радиойодаблация

Стандартният подход е преди процедурата да се предизвика хипотиреозидизъм, като се цели ТСХ да бъде 25-30 mIU/ml или повече, за да стимулира поглъщането на ^{131}I от останалата тиреоидна тъкан. Това може да бъде постигнато, като пациентът се остави без супресивно лечение с левотироксин за 3 седмици след операцията или пък се спре приемът на левотироксин за три седмици преди аблацията. Тук двата подхода се различават и в друго отношение. Ако веднага след операцията се започне лечение с левотироксин в супресивна доза за 6 седмици, малигнените клетки, хипотетично дисеминирани по време на самата операция, няма да бъдат стимулирани от ТСХ. Не е известно дали този подход е по-добрият. След това пациентите получават лиотиронин (синтетичен трийодтиронин) 25 μg 2 пъти дневно за 3-6 седмици, след което приемът се спира за 2 седмици, достатъчни за повишаване на ендогенния ТСХ (той може да достигне 20-60 mIU/ml). Така подготвеният пациент може да проведе радиойодаблация. Приемът на радиоактивен йод може да доведе до много тежък хипотиреозидизъм точно преди последваща контролна сцинтиграфията и този риск трябва да се познава.

Алтернатива на стандартния подход е протоколът „половин доза“. Пациентът продължава да приема половината от обичайната си дневна доза левотироксин за 6 седмици. ТСХ се измерва през петата седмица и ако е над 20 mIU/ml, аблацията се прави на шестата седмица. При недостатъчно повишен ТСХ, пациентът продължава да приема половин дневна доза. Ако изходното ТСХ е било около 0,1 mIU/ml, повишаването на ТСХ може да отнеме и по-дълъг период. В общия случай, при спазването на този протокол, СТ4 спада точно под долната референтна грани-

ца, а ТСХ достига 60 mIU/ml през шестата седмица (нивото на тиреоглобулина ще бъде информативно при ТСХ над 30 mIU/ml). В този случай пациентите имат относително нормално качество на живот, което е влошено при пълна депривация от тиреоидни хормони.

Много клиницисти съветват пациентите си 2 седмици преди лечебната процедура да спазват и нискокалорийна диета. Изследването на йодурията преди аблацията може да послужи като ориентир – при значително повишена йодурия над 500 µg/ден, и особено над 1 mg/ден, поглъщането на радиоактивния йод от жлезата ще бъде потиснато. Няколко седмици преди аблацията не бива да се провеждат каквито и да е образни изследвания, изискващи приложение на йодни контрастни вещества.

Друг възможен подход при подготовката на пациенти за радиойодаблация е **стимулацията с рекомбинантен човешки ТСХ (rhTSH, Thyrogen®)**. Пациентът трябва да има доказан диференциран тиреоиден карцином. След период на ограничен прием на йод с храната, пациентът приема последователно две дози rhTSH, докато все още приема обичайната си дневна доза левотироксин. 24 часа след втората инжекция се изследва тиреоглобулинът и се въвежда дозата радиоактивен йод (диагностична или терапевтична). Скенирането се прави 48-72 часа след въвеждане на радиойода. По литературни данни чувствителността на метода е по-ниска, сравнено със стандартния метод с пълно спиране на лечението с левотироксин. Нивото на тиреоглобулина се повишава по-малко след стимулация с rhTSH, отколкото след пълна хормонална депривация, а радиоактивният йод се поглъща по-слабо, което е показателно, че пълната липса на тиреоидни хормони осигурява по-мощен и продължителен стимул за щитовидната и туморната тъкан.

Напоследък диагностичната сцинтиграфия не се прилага рутинно. Тя може да стане причина за намалено поглъщане на радиоактивния йод по време на терапевтичната процедура. От друга страна обаче, диагностичното изобразяване с ¹³¹I може да разкрие наличието на непредполагаеми метастази, което предполага използването на по-висока доза радиоактивен йод. Също така йодът може да не се погълне изобщо поради голям прием на йод с храната или поради липса на функционираща щитовидна тъкан (в този случай терапевтичен скен няма да се провежда).

Диагностичните сцинтиграфии се извършват с много ниска доза, 1-2 mCi ¹³¹I. Тази доза доказано не предизвиква ефект на „зашеметяване“ на жлезата и не може да компрометира успеха от последващата радиойодаблация.

Друг възможен подход е 2-4 седмици след операцията да се проведе направо терапевтична радиойодаблация, с диагностично изобразяване (сцинтиграфия) 5-7 дена по-късно (задължително е за отчитане на ефекта от аблацията). Все пак, има три аргумента в подкрепа на прилагането на диагностична сцинтиграфия преди терапевтичната – установяване дали изобщо радиойодът се натрупва, определяне на необходимата за аблацията активност (дозиметрично планиране) и **установяване на неизвестни до момента метастази, което от своя страна да доведе до престадиране на заболяването и евентуално прилагане на по-висока терапевтична доза радиойод.**

Пациентите с клиничен клас I и повечето на възраст под 45 години получават 30 mCi като извънболнично лечение. По-възрастни пациенти с клиничен клас II, III и IV получават 75-100 mCi, което в някои държави налага задължителна хоспитализация. 5-7 дена след това е задължително да се направи изобразяваща сцинтиграфия. Установяването на неподозирани метастази в този момент ще наложи престадиране на болестта и ново прогнозиране на риска от рецидив и на изхода на болестта. Изходното ниво на тиреоглобулина в кръвта се измерва точно преди аблацията. 24 часа след аблацията пациентът възстановява приема на левотироксин в пълната обичайна доза.

Проследяване

Проследяването се извършва между 8 и 12 месеца след операцията и радиойодаблацията. В този момент се измерва отново нивото на тиреоглобулина, прави се диагностична сцинтиграфия и се решава дали е налице пълна ремисия, или болестта персистира. Подготовката е както за ¹³¹I аблация. През последните години подходът при нискорисковите пациенти е да се измери само нивото на стимулирания (с rhTSH) тиреоглобулин, без да се прави диагностично целотелесно скениране. Необходимо условие е антитиреоглобулиновите антитела да бъдат нега-

тивни. При повишен тиреоглобулин се приема персистиране на болестта и направо се пристъпва към прием на терапевтична доза ^{131}I . Какво означава „повишен“ тиреоглобулин – това зависи от чувствителността на метода и от клиничния опит на локално ниво. Стандартно тиреоглобулин $> 2 \text{ ng/ml}$ след хормонална депривация или след стимулирания с rhTSH се смята за абнормен резултат, но и $> 1 \text{ ng/ml}$ може да насочва към персистиращо заболяване. Пълна ремисия се приема в случаите на неизмерим тиреоглобулин и липса на променени лимфни възли при контролната ехография на шийната област. Тези пациенти не се нуждаят от допълнително проследяване и при тях дозата левотироксин може да се коригира от супресивна на заместителна (ТСХ да се поддържа в долната половина на нормата). Това са около 80% от пациентите, които към момента на първото проследяване ще бъдат в пълна ремисия. Рискът от рецидив през следващите години при тях е нисък – под 1%. Достатъчно е да се проследява базалното ниво на тиреоглобулина и ежегодно да се прави ехографско изследване на шийна област. Важно е да се отбележи обаче, че по данни на Mazzaferri и Kloos дори базалното ниво на тиреоглобулина да е под 1 ng/ml на фона на лечение с левотироксин, при негативни антитиреоглобулинови антитела, то след стимулация с rhTSH нивото му може да се повиши значително над 2 ng/ml , наблюдавано при 20% от пациентите в проучването, като е измерена и стойност 18 ng/ml . При 95% от участниците (107 пациенти) изходното ниво на тиреоглобулина било под $0,5 \text{ ng/ml}$. Това означава, че базалното ниво на тиреоглобулина не е достатъчно категоричен ориентир за пълното излекуване на пациента.

М. Ванкова