

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 3

*диплопия*); подобен, но не доказано ефективен поради липса на проучвания, вариант е и комбинацията венозни кортикостероиди + орбитална лъчетерапия; трета възможност е тримесечен курс с умерени дози орални кортикостероиди (начална доза 0,5 mg/kg тегло преднизон) в комбинация с cyclosporine – 5 mg/kg тегло за 3 месеца. Четвърти вариант е лечението с rituximab.

*М. Ванкова*

#### **ПРЕРАБОТЕНИ ПРЕПОРЪКИ НА АМЕРИКАНСКАТА ТИРЕОИДНА АСОЦИАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МЕДУЛАРЕН ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ (ЧАСТ 1)**

Wells, A. S. et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma.

В САЩ медуларният тиреоиден карцином (МТК) съставлява 1-2% от всички карциноми на щитовидната жлеза. Това е много по-нисък процент от обичайно цитираните 3-5%, което вероятно се дължи на нарастването на относителния дял на папиларния тиреоиден карцином. Точното хистологично описание на МТК датира от 1959 г., когато Hazard и сътр. предлагат наименованието „медуларен“. Williams установява произхода му от парафоликуларните С-клетки в щитовидната жлеза, които от своя страна произхождат от невралния гребен. Tashjian и сътр. откриват, че тези клетки нормално секретират полипептида калцитонин. Те установяват още, че калцитонинът се повишава след интравенозно приложение на калций, пентагастрин или и двете едновременно. По-късно се открива и начинът на възникване на този вид карцином – или спорадично, или като част от наследствен синдром – мултиплената ендокринна неоплазия тип 2 (МЕН2А и МЕН2Б) и като отделен синдром – фамилен МТК.

*Етиология на спорадичния и на фамилен МТК.* RET протоонкогенът, локализиран върху дългото рамо на 10-а хромозома (10q11.2), кодира трансмембранен рецептор от тирозинкиназното семейство. RET се експресира в клетки, произлизащи от невралния гребен, от хрилните арки и от урогениталната система. Открит е през 1985 г. от Takahashi и сътр. По-малко от десет години по-късно се установява, че на практика всички пациенти с МЕН2А, МЕН2Б и фамилен МТК са носители на герминативна мутация в този прото-

онкоген, а при приблизително 50% от спорадичните форми на МТК се намира негова соматична мутация. Учените наскоро установяват също, че при спорадичните форми на МТК, при които не се намира соматична мутация на RET протоонкогена (между 18 и 80% от всички спорадични форми), има мутация в един от следните три гена – HRAS, KRAS или, рядко, в NRAS. Установено е, че мутацията в кодон M918T на RET вещае по-агресивен ход и по-лоша прогноза на болестта при спорадичните форми на МТК. В едно проучване се установява и следната зависимост – честотата на тази мутация корелира с размера на тумора – при тумор < 1 cm, тя е 11,3%, при размери на тумора 2-3 cm – 31,8%, а при тумор > 3 cm – 58,8%. Това повдига въпроса дали RET протоонкогенът действително има първостепенно значение в инициирането на онкогенезата при спорадичния МТК, или мутациите в него просто активират туморния растеж, а не са специфични за този вид рак. Алтернативно обяснение на тази находка е, че туморите, носители на мутация в кодон M918T на RET, имат по-голям растежен потенциал, и вероятността да бъдат диагностицирани е по-голяма, когато са по-големи по размер. Има и един технически аспект на проучването – чувствителността на метода за откриване на мутации в кодон M918T на RET е била само 30%.

Мутациите в RET не са специфични за МТК. При 20-30% от пациентите с папиларен тиреоиден карцином се намира активизираща RET хромозомна транслокация. Такава може да има и при пациенти с аденокарцином на белия дроб и при хронична миеломоноцитна левкемия. Инактивизираща мутация в същия онкоген пък е типична за болестта на Hirschsprung. Независимо че мутациите в RET не са изцяло специфични за МТК, именно на тях се базира разделянето на наследствения МТК на различни фенотипове с различна степен на агресивност на тумора. В зависимост от мутацията в RET при наследствените синдроми, в които присъства МТК, се дава препоръка за незабавна или отложена тиреоидектомия. Откакто е открит RET онкогенът, са описани над 100 различни мутации, дупликации, инсерции и делеции, в които той участва, характерни за разновидностите на наследствения МТК. В табл. 1 са описани най-честите мутации, характерни за MEN2A и MEN2B синдромите, както и на каква агресивност на тумора отговаря всяка от тях.

При спорадичните форми на МТК степенуването на риска за агресивност на тумора се определя по класическата TNM номенклатура. При наследствените форми рискът се определя като най-висок, висок и умерен в зависимост от мутацията. Най-висок

е рискът при пациенти с МЕН2Б и мутация в кодон М918Т. Висок е рискът при мутации в кодони С634 и А883F. Всички останали мутации в RET носят умерен риск.

**Таблица 1. Връзка между някои чести RET мутации и риска от агресивен МТК при пациенти с МЕН2А и МЕН2Б. Връзка между вида на мутацията и честотата на феохромоцитом, хиперпаратиреоидизъм, кожна лихен амилоидоза и болестта на Hirschsprung при пациенти с МЕН2А**

RET мутация	Екзон	Риск (агресивност на МТК)	Честота на Фео	Честота на ХПТ	КЛА	Болест на Hirschsprung
G533C	8	Умерен	+	-	Не	Не
C609F/G/R/S/Y	10	Умерен	+ / ++	+	Не	Да
C611F/G/S/Y/W	10	Умерен	+ / ++	+	Не	Да
C618F/R/S	10	Умерен	+ / ++	+	Не	Да
C620F/R/S	10	Умерен	+ / ++	+	Не	Да
C630R/Y	11	Умерен	+ / ++	+	Не	Не
D631Y	11	Умерен	+++	-	Не	Не
<b>C634F/G/R/S/W/Y</b>	11	<b>Висок</b>	+++	++	Да	Не
<b>A883F</b>	15	<b>Висок</b>	+++	-	Не	Не
<b>M918T</b>	16	<b>Най-висок</b>	+++	-	Не	Не

Фео – феохромоцитом; ХПТ – хиперпаратиреоидизъм; КЛА – кожна лихен амилоидоза

*Клинични характеристики и взаимовръзка между генотип и фенотип при спорадичния и при наследствения МТК*

*Спорадичният МТК* възниква обичайно между 40- и 60-годишна възраст. Още при малък размер на тумора (Т1) в 14% от случаите са налице метастази в централните лимфни възли и в 11% – в латералните лимфни възли. При по-голям тумор (Т4) метастази в тези места има в много висок процент – съответно 86% и 93%. Метастази в шийните лимфни възли се намират при 70% от пациентите, при които диагнозата се поставя поради палпируема маса в областта на шията. При 10% от тях се намират далечни метастази. Сигурни рискови фактори за по-лоша прогноза са само възрастта на пациента при поставяне на диагнозата и стадият, в който е установена болестта. Други фактори, като мъжки пол, локална туморна инвазия или метастази в съседни или далечни лимфни възли, не са доказано значими като предиктори на изхода от болестта. Десетго-

дишната преживяемост при първи, втори, трети и четвърти стадий на болестта е съответно 100%, 93%, 71% и 21%. Клиничният ход на спорадичния МТК е непредвидим. Възможно е и при наличие на далечни метастази пациентът да преживее няколко години. Диагнозата се поставя късно при около половината от пациентите. През изминалите няколко десетилетия няма съществено подобрение по отношение по-ранната диагностика на болестта. Преживяемостта също не е подобрена.

#### *Наследствен МТК*

През 1968 г. Steiner и кол. описват семейство, при което са налични едновременно МТК, феохромоцитом, хиперпаратиреоидизъм и синдром на Cushing. Сега това съчетание от заболявания е известно като множествена ендокринна неоплазия тип 2А (МЕН2А), като има два нейни варианта – съчетание с кожна лихен амилоидоза или с болест на Hirschsprung.

МЕН2Б синдромът се характеризира със съчетание на МТК и феохромоцитом. Пациентите имат лесно различими фенотипни характеристики.

Пациентите с фамилен МТК са трудно различими от тези с МЕН2А. В миналото диагнозата фамилен МТК се е поставяла въз основа на стриктни критерии – повече от 10 членове на фамилията да имат МТК, да има много заболели или носители над 50-годишна възраст, при никого да не е открит феохромоцитом. Към момента са описани само три семейства с фамилен МТК, които отговарят на оригиналните стриктни критерии за поставяне на диагнозата. Сега учените са по-склонни да приемат, че фамилният МТК е само разновидност на МЕН2А, а не отделна нозологична единица. Това е и новата препоръка на АТА относно класификацията на МЕН синдромите – МЕН2А да се отнася за четири подварианта – класически (включва задължително МТК в комбинация с феохромоцитом и/или хиперпаратиреоидизъм); МЕН2А с кожна лихен амилоидоза; МЕН2А с болест на Hirschsprung; фамилен МТК.

*Класическа МЕН2А.* МЕН2А съставлява 95% от всички случаи на МЕН. Сред случаите на МЕН2А най-чести са класическите. За тях са типични мутации в екзон 10 (кодони 609, 611, 618 или 620) и в екзон 11 (кодон 634) на RET. Всички пациенти развиват МТК, а при някои, в зависимост от мутацията, се развиват и феохромоцитом или хиперпаратиреоидизъм. Най-голяма е честотата на феохромоцитомите, когато е засегнат кодон 634. За тях е характерно, че са

доброкачествени, многоцентрови, билатерални и с произход от надбъбречната жлеза. Често се установява дифузна нодуларна хиперплазия на медулата на надбъбречната жлеза. Тази възлеста хиперплазия е типична при засягане на кодони 918 и 634. При пациентите с MEN2A и едностранен феохромоцитом обикновено в рамките на 10 години се развива и втори такъв на срещуположната страна. Преди навлизането на биохимичните и генетични способности за доказване на феохромоцитомите, главната причина за смъртен изход при пациентите с MEN2A е била именно феохромоцитомът, а не медуларният тиреоиден карцином. Хиперпаратиреоидизмът при тези пациенти по правило е лек и предизвиква дискретна симптоматика. Може да бъде и асимптомен. Могат да бъдат увеличени между една и четири паратиреоидни жлези. Търсенето на отклонения в калциево-фосфорната хомеостаза следва да става едновременно с диагностиката на феохромоцитомата.

*MEN2A с кожна лихен амилоидоза.* Кожната лихен амилоидоза е рядко заболяване, което обикновено възниква спорадично, но може да бъде и унаследявано, като част от MEN2A например. Кожните лезии засягат дерматоми T2-T6 и са видими най-вече в областта на скапулите. Характерен е силният сърбеж, който се подобрява при излагане на слънце, а се влошава при повишен стрес. По-късно се появяват хиперпигментации, вероятно вторични в резултат на разчесването. Главната лезия, изглежда, се сформира като резултат от сензорна невропатия, засягаща дорзалните спинални нерви. Кожната лихен амилоидоза се явява в млада възраст и може да служи като алармиращ признак за търсенето на МТК. Типично е засягането на кодон 634. Лечението на кожните лезии е неспецифично – прилагат се локални кортикостероиди, овлажняващи лосиони и кремове, антихистамини за системно приложение и фототерапия. Ефектът е временен.

*MEN2A с болест на Hirschsprung.* Болестта на Hirschsprung се открива лесно скоро след раждането. Съчетанието ѝ с MEN2A изглежда парадоксално, тъй като при болестта на Hirschsprung мутациите в RET са по типа „загуба на функция”, а при MEN2A – по типа „добавяне на функция”.

*Фамилен МТК.* Пациентите са част от фамилия, при която се установяват МТК в резултат на мутации в RET. За този подвариант на MEN2A е типично, че не се развива нито феохромоцитом, нито хиперпаратиреоидизъм.

*МЕН2Б.* При пациентите с МЕН2Б МТК се извява още в периода на ранното детство. Той е много агресивен, метастазира рано в регионалните лимфни възли и извън тях. Приблизително 75% от случаите на МЕН2Б са спорадични, т.е. при пациентите мутацията в RET се е появила de novo, а не е придобита по наследство. Наследствените форми на МЕН2Б са около 25% от всички. Около 95% от пациентите с МЕН2Б имат герминативна мутация в кодон M918T на екзон 16 на RET. По-малко от 5% имат мутация в екзон 15 (кодон A883F). При тях ходът на болестта може да бъде по-благоприятен.

Около 50% от пациентите с МЕН2Б развиват феохромоцитом. Пациентите с МЕН2Б също така имат много характерни белези: очни – лека птоза; липса на слъзообразуване в ранна възраст; задебелени и обърнати клепачи; задебелени нерви на роговицата; скелетни – марфаноиден хабитус; тясно и издължено лице; сколиоза; pes cavus; pectus excavatum и др.; генерализирана ганглионевроматоза по устните, езика, небцето, фаринкса, горната част на хранопровода, гласните връзки и ларинкса. Повечето пациенти имат стомашночревни оплаквания – подуване на стомаха, констипация, диария. Понякога се налага оперативно лечение по повод илеус. Важно е диагнозата МЕН2Б да бъде поставена в млада възраст, когато все още има вероятност тиреоидектомията да бъде лечебна. За съжаление в реалната практика се случва точно обратното – пациентите биват диагностицирани при вече развил се и прогресирал МТК.

Една малка група пациенти имат по-нетипично представяне на МЕН2Б – синдромът се извява в по-късна възраст – около 20-30 години. При тях се наблюдават двойни герминативни RET мутации на един и същ алел. Едната мутация засяга кодон V804M, а другата – един от следните кодони – Y806C, S904C, E805K или Q781R. Протичането на МТК е по-агресивно.

Генетичният анализ за поставяне на диагнозата МЕН2А включва търсене на RET мутации основно в екзони 10 (кодони 609, 611, 618 и 620) и 11 (кодони 630 и 634), както и в екзони 8, 13, 14, 15 и 16. За поставяне на диагнозата МЕН2Б се търси мутация в кодон M918T на екзон 16. При негативен резултат се търси мутация в кодон A883F на екзон 15. В някои случаи се налага да се изследва целият регион, кодиращ RET. Това се налага в случаите, когато изследваното лице не знае с точност мутацията, причинила извяването на заболяването при неговите родственици.

При *спорадичен МТК* също се провежда директен ДНК анализ за търсене на герминативни мутации в RET. Това е така, защото 1-7% от пациентите със спорадичен карцином всъщност имат наследствено заболяване. В този случай трябва да бъдат изследвани всички родственици от първа линия. На генетично изследване подлежат и всички групи с повишен риск – пациенти с кожна лихен амилоидоза или с болест на Hirschsprung, при които е доказана мутация в екзон 10. Също трябва да се отбележи, че 5-9% от пациентите с МЕН2А и голяма част от пациентите с МЕН2Б имат *de novo* мутация. И така, на генетична консултация и генетично тестване подлежат следните групи пациенти: а) родственици от първа линия с доказан наследствен МТК; б) родители, чиито деца имат класическа фенотипна изява на МЕН2Б; в) пациенти с кожна лихен амилоидоза; г) деца с болест на Hirschsprung с доказана герминативна мутация в екзон 10 на RET, както и възрастни с МЕН2А и мутация в екзон 10, които имат симптоми, типични за болестта на Hirschsprung. В случай, че едно семейство отговаря клинично на диагнозата МЕН2А или МЕН2Б, но тя не е доказана след изследване на целия RET протоонкоген, остава съмнението за наследствено заболяване. Членовете на това семейство подлежат на периодичен конвенционален скрининг (биохимичен, образен и т.н.) за МТК, феохромоцитом и хиперпаратиреоидизъм през 1- до 3-годишни интервали.

#### *Репродуктивни възможности за носителите на RET мутация*

Пациентите с МЕН2 подлежат на пренатално и предимплантационно тестване. Пренаталното тестване се провежда през първи или втори триместър с хорионбиопсия или амниоцентеза. Може да се направи генетично изследване и като се използва кръв от майката. Така например, ако бащата е засегнат, а майката не, може да се провери дали детето ще има синдрома или не в ранен етап на бременността. Предимплантационното тестване се изразява в това, че преди да се имплантира бластоцистът, от него се премахват една или две клетки, в които се търси мутация в RET. Така се имплантират само ембриони, за които се знае, че не са носители на мутация. Процедурата се нарича предимплантационно поставяне на генетична диагноза. Тя е особено ценна за пациентите с МЕН2Б, тъй като хирургичното лечение на засегнатите деца рядко е успешно и много малко от тях биват излекувани.

### *Секреторни продукти на МТК*

С-клетките на щитовидната жлеза секретират няколко хормона, сред които калцитонин, аденокортикотропен хормон (АСТН), В-меланоцитстимулиращ хормон, карциноембрионален антиген (СЕА), хромогранин, хистамин, невротензин и соматостатин. От всички изброени само калцитонинът и СЕА представляват надеждни туморни маркери при пациентите с МТК и техните серумни нива корелират директно с туморната маса.

#### *Калцитонин*

Калцитонинът е пептид, изграден от 32 аминокиселини. Негови прекурсори са препрокалцитонинът и прокалцитонинът. През последните години лабораторните методи за измерване на калцитонина са станали толкова чувствителни, че вероятността да отчетат погрешно и прекурсорите му е станала много малка. Това е важно, тъй като при сепсис например силно се повишава нивото на прокалцитонина. Това става в тъкани, които нормално не транскрибират гена за калцитонин, т.е. извън щитовидната жлеза. Серумното ниво на калцитонина също може да заблуди клинициста – освен при МТК, то се повишава и при хронична бъбречна недостатъчност, хиперпаратиреоидизъм, аутоимунен тиреоидит, дребноклетъчен и едроклетъчен белодробен карцином, простатен карцином, мастоцитоза, както и в случаите на чревни и белодробни невроендокринни тумори. Когато калцитонинът е повишен при нетиреоидно заболяване, той не се повишава допълнително при стимулация с калций или пентагастрин. Измерен като количество калцитонин на грам тъкан, той се произвежда в най-голямо количество при МТК, и в по-слаба степен от туморите с извънтиреоиден произход. При пациенти с дисеминиран МТК нивата на калцитонина може да са толкова повишени, че тестът да ги отчете погрешно ниски – т.нар. „ефект на куката”. Този лабораторен феномен се наблюдава все по-рядко при новите имунохемилуминисцентни (ICMA) анализи, но трябва да се има предвид при пациент с много голям тумор и изненадващо ниско ниво на калцитонина. Нормално, калцитонинът е неизмеримо нисък при 56-88% от пациентите, а може да бъде измерен (> 10 pg/mL) при други 3-10%. Референтните граници при мъжете са по-високи от тези при жените поради по-голямото количество на С-клетките в мъжкия пол – 95-ият перцентил е 5,2 ng/L при жените и 11,7 ng/L при мъжете. При деца под 3-годишна възраст нивата на калцито-

нина са силно повишени. Още по-високи са при деца под 6-месечна възраст. Важно е преди и след тиреоидектомия и в хода на лечението при напреднал МТК да се ползва един и същ лабораторен метод за измерване на калцитонин. Съотношението про-калцитонин/калцитонин може да се използва като прогностичен маркер – високото съотношение корелира с по-лоша прогноза (напреднало заболяване и къс период, свободен от болест). При пациентите с МТК това съотношение не се изследва рутинно, а служи като допълващо изследване. В някои центрове вече не се прави и стимулация с пентагастрин или калций, като се смята, че новите лабораторни методи са достатъчно чувствителни, за да отчетат нивото на калцитонина в хода на лечението на пациентите с МТК. В други клиники прилагат тестовете с оглед откриване на неотстранена част от карцинома след тиреоидектомия или за откриване на МТК при пациенти с нодозна гуша. Прилагат се и при деца, за които се знае, че са унаследили мутирал RET алел. Липсва единен стандарт за провеждане на стимулацията с пентагастрин и с калций. Такъв трябва да се изработи от всяка клиника, която е решила да прилага тестовете, а това може да се окаже по-трудна задача от утвърждаването на референтни граници за абнормно базално ниво на калцитонина.

#### *Карциноембрионален антиген*

Базалните нива на калцитонина и на СЕА трябва да се изследват успоредно. При пациенти с авансирал МТК и ниско ниво на калцитонина, но високо на СЕА, се предполага нискодиференциран карцином. Същото е валидно и ако и двата маркера са ниски или нормални. Тогава може да се касае и за грешна диагноза. Ако диагнозата е сигурна, прогнозата е много лоша.

Трябва да се има предвид, че СЕА не е специфичен туморен маркер за МТК. Затова и поради факта, че той не се стимулира от пентагастрин и калций, изследването му в ранните стадии на МТК не е основателно. Той може да служи като туморен маркер само в по-късните стадии, за ориентир дали има прогресиране на заболяването при клинично изявен МТК и като показател за успеха от проведената тиреоидектомия. СЕА е фалшиво повишен в много случаи – при пушачи, при гастроинтестинални възпалителни заболявания, при доброкачествени белодробни заболявания, при неоплазми с произход извън щитовидната жлеза.

При пациентите с МТК едновременното повишаване на калцитонина и на СЕА е белег за прогресиране на заболяването. В хода на лечението понижаването на калцитонина на фона на трайно повишаващ се СЕА пък е белег за по-нискодиференциран, съответно по-агресивен МТК. При имунохистохимична обработка, най-агресивните форми на МТК се оцветяват интензивно за СЕА, а за калцитонин – слабо или изобщо не. В едно проучване 0,83% (7 от 839 изследвани) пациенти имали МТК, който не секретирал нито калцитонин, нито СЕА. Прогнозата при тези пациенти се е колебала от умерено лоша с продължителност на живота средно 12,5 години до много лоша с фатален изход до 1,75 години след поставяне на диагнозата.

Морфологичната оценка на тъкан от тиреоиден тумор, за който се смята, че може да е МТК, включва задължително имунохистохимичен анализ за доказване наличието на калцитонин, хромогранин и СЕА и липсата на тиреоглобулин. При доказан МТК, се препоръчва цялата тиреоидея да се подложи на морфологична оценка, с цел изключване на мултифокално заболяване.

МТК е невроендокринен тумор. Той е класифициран като тиреоиден само заради разположението му в щитовидната жлеза. Макроскопски туморът е твърд, с бял, жълтеникав или червен цвят. Спорадичните карциноми са по правило едностранни и единични, докато наследствените МТК са множествени и двустранно разположени. При хистологично изследване се описват кръгли и многостенни клетки или вретеновидни, формиращи гнезда, подредени палисадно и намиращи се в добре васкуларизирана строма. В половината от хистологичните материали се изобразява и амилоид. Това същност е калцитонинът. Хистологичният образ на МТК може да бъде подвеждащ. Често се бърка с други хистологични диагнози като папиларен тиреоиден карцином, фоликуларен тиреоиден карцином, параганглиом, дори лимфом или сарком. Клетките на МТК експресират цитокератини, най-вече СК7 и СК18, NKX2.1 (TTF1) и хромогранин А, но най-важните диагностични маркери са калцитонинът и СЕА. Имунохистохимичният анализ може да показва както много наситено, така и слабо оцветяване за калцитонин, но ако такава изобщо липсва, диагнозата трябва да бъде подложена под съмнение. Оцветяването за СЕА обикновено е силно положително.

Понякога МТК възниква едновременно с папиларен или фоликуларен тиреоиден карцином. Тогава се наблюдава нещо като случайно смесване на С-клетки и фоликуларни клетки. Рядко се случва

МТК и фоликуларният му компонент да метастазират поотделно в един и същ прицелен орган. При пациенти с МТК, примесен с фоликуларни елементи, оперативното лечение е средство на първи избор. При наследствен МТК С-клетъчната хиперплазия предшества развитието на МТК и се изобразява добре при имунохистохимичен анализ, с антитела срещу калцитонина. „С-клетъчна хиперплазия“ всъщност е погрешно название. Предвид множественото разпространение на наследствения МТК, той е резултат от клонална пролиферация на множество трансформирани прогениторни С-клетки. Следователно термините С-клетъчен карцином *in situ* или С-клетъчна неоплазия биха били по-подходящи. Критериите за поставяне на диагнозата С-клетъчна хиперплазия са противоречиви, но повечето патолози са съгласни, че трябва да се виждат повече от седем С-клетки на група, цели фоликули, заобиколени от С-клетки, и разпространение на С-клетки извън нормалното им разположение. С-клетките обикновено са разположени латерално на границата между горната и средната трета на лобовеите. Разпространението им извън тези места се смята за показателно за абнормна С-клетъчна пролиферация. Атипичната С-клетъчна пролиферация, която нарушава базалната мембрана или преминава към заобикалящата строма, има потенциала да метастазира. Наличието на дезмопластична стромна реакция също говори за инвазивна лезия. Защо е важно да се разпознават инвазивните по природа лезии? Пациентите, за които се предполага, че имат спорадичен МТК, но при морфологичен оглед на цялата жлеза се открива С-клетъчна хиперплазия или мултифокална хиперплазия, трябва да бъдат изследвани за носителство на герминативна мутация в RET. Има и много състояния, при които С-клетъчната хиперплазия се развива вторично и не представлява преканцероза – при хиперпаратиреоидизъм, хроничен лимфоцитарен тиреоидит, бъбречна недостатъчност и при стареене. Разграничаването на С-клетъчната хиперплазия от микрокарцином (МТК < 1 cm) е предизвикателство пред патолога, но носи важна клинична информация.

#### **Поставяне на диагнозата МТК при пациенти с възел на щитовидната жлеза**

##### ***Тънкоиглена аспирационна биопсия***

За да се оцени точността на тънкоиглената аспирационна биопсия при поставянето на правилната диагноза, в едно проучване преглеждат хистологичните препарати на 34 пациенти с МТК. От тях

при 28 диагнозата е била вярно поставена. При останалите шест случая диагнозата е била сгрешена с дезмоиден тумор, фоликуларна неоплазма, както и с тумор, съмнителен за МТК. Всичките 34 пациенти обаче са били насочени за оперативно лечение.

МТК може да има различен цитологичен образ. Клетките могат да са вретеновидни, плазмоцитоидни или епителоидни. Чисто епителоидните медуларни карциноми много наподобяват фоликуларния тиреоиден карцином, изцяло плазмоцитоидните могат да се объркат с плазмоцитом, а изцяло вретеновидните – със сарком. На натривката могат да се видят гигантски клетки, онкоцити, светли клетки и клетки като при дребноклетъчния рак на белия дроб. Клетките често са с ексцентрично разположено ядро и гранулирана цитоплазма. Наблюдава се типичната за невроендокринните тумори гранулираност на хроматина тип „сол и пипер“. Амилоидът може да бъде объркан с колоид. Амилоидът сам по себе си не е диагностичен критерий, защото се среща и при други състояния, като системна амилоидоза, амилоидна гуша и фоликуларни лезии. Имунохистохимичният анализ, доказващ наличието на калцитонин, хромогранин или СЕА и липсата на оцветяване за тиреоглобулин, потвърждава диагнозата МТК. И, разбира се, най-сигурният белег за МТК е доказването на повишено ниво на калцитонина в серума на пациента. Степента на повишаване също има значение – при ниво на калцитонина над 500 pg/mL, се налага търсене на дисеминирано заболяване. При калцитонин < 500 pg/mL се пристъпва директно към тотална тиреоидектомия. Дисекция на регионалните лимфни възли не се налага винаги. Тя се провежда, ако данните от предварителния ултразвук на шийния регион и находката по време на самата операция предполагат извършването ѝ. Серумното ниво на калцитонина също се ползва като ориентир за необходимостта от премахване на шийните лимфни възли.

Диагностичната точност на тънкоиглената аспирационна биопсия се повишава значително, ако се комбинира с имунохистохимичен анализ и с изследване на концентрацията на калцитонин в смива. Тънкоиглена биопсия се препоръчва при всички възли с размер над 1 cm и съмнителни ултразвукови характеристики, предполагащи злокачествено новообразуване. Когато хистологичният анализ не дава заключение или заключението е, че има белези, суспектни за МТК, се измерва концентрацията на калцитонин в смива. Провежда се и имунохистохимичен анализ.

### **Оценка на пациент с тиреоиден възел за наличие на МТК**

Първо се провежда тънкоиглена аспирационна биопсия. Поставя се цитологична диагноза. Провежда се ултразвук на шийен регион. Измерват се серумните нива на калцитонин и на СЕА. Провежда се ДНК анализ за наличие на герминативна мутация в RET. При RET+ пациенти се пристъпва към търсене на феохромоцитом. Ако такъв се открие, първо се провежда едно- или двустранна адреналектомия, след което планоно се извършва тотална тиреоидектомия. Преди тиреоидектомията може да се наложи провеждане на по-задълбочени образни изследвания за търсене на метастатична болест. Това се налага, ако серумният калцитонин е > 500 pg/mL. Ако се открият метастази, отново се пристъпва към отстраняване на първичното огнище, но също се обмисля и системна терапия с тирозинкиназни инхибитори. При липса на метастази, но инвазия на тумора извън щитовидната жлеза, се обсъжда необходимостта от лъчетерапия. Такава се прилага и ако след тиреоидектомията се установи, че има неотстранена част от лезията. Пациентите с мутация в RET трябва да се изследват и в насока хиперпаратиреоидизъм.

*Измерване на серумния калцитонин при всички пациенти с възел на щитовидната жлеза*

В едно проучване измерват серумния калцитонин при 10 864 пациенти с нодозна гуша и така при 0,4% откриват МТК. Диагностичната чувствителност и специфичност на измерването на серумния калцитонин се повишава, ако се тълкува при налични данни от тънкоиглена аспирационна биопсия. Измерването на серумния калцитонин при всички пациенти с нодозна гуша би довело до много по-навременно диагностициране на един карцином, за който се знае, че открит късно, е трудно лечим.

В друго проучване се измерва серумният калцитонин при 5817 пациенти. При 95,2% (5535 пациенти) нивото на калцитонина е под 10 pg/mL. От останалите пациенти 216 имат ниво на калцитонина между 10 и 20 pg/mL. Те са били изследвани ежегодно. Когато две години по-късно нивото на калцитонина се е повишило при един пациент на 33 pg/mL, му била направена тиреоидектомия с хистологичен резултат С-клетъчна хиперплазия. От останалите 66 пациенти, които имали базално ниво на калцитонина над 20 pg/mL, при 8 то е било над 100 pg/mL. При всички 8 пациенти се е потвърдила хистологичната диагноза МТК. При останалите

57 пациенти е проведен пентагастринов тест. Той бил положителен (повишаване на калцитонина над 100 pg/mL) при 4 от 8 пациенти с базално ниво на калцитонина между 50 и 100 pg/mL и при 8 от 49 пациенти с базално ниво между 20 и 50 pg/mL. Съответно хистологичните резултати от проведените тиреоидектомии сочели МТК и С-клетъчна хиперплазия.

Процентът на излекуваните пациенти с напреднал МТК е много малък. Ето защо рутинното изследване на калцитонина при всички пациенти с нодозна гуша е шанс за излекуване на тези от тях, при които болестта се открие в самото начало. От друга страна, знаейки, че МТК ще бъде открит само при 0,3-1,4% от изследваните, не всяка здравна система би счела изследването за рентабилно. Освен това немалък ще е процентът на ненужно оперираните, особено ако се зададе такова ниво на калцитонина, над което МТК да се открива с най-голяма чувствителност (съответно и с по-ниска специфичност). Никое проучване не дава сведения какви са смъртността и усложненията, получени след такава ненужна операция. Ето защо Американската тиреоидна асоциация се въздържа да даде препоръка по този въпрос. Тя съветва всяка клиника сама да вземе решението дали да въведе като скринингово това изследване. По същия начин стои въпросът за изследването на калцитонин в смив от материал, взет с тънкоиглена аспирационна биопсия. Въпреки че последните проучвания свидетелстват за по-голяма чувствителност на изследването, направено по този начин, отново се повдига въпросът за рентабилността му, ако се прилага масово при всички биопсирани пациенти.

#### **Поведение при пациенти с възел на щитовидната жлеза и хистологично заключение МТК**

##### ***Предоперативни образни изследвания***

Най-важното образно изследване при съмнение за карцином на щитовидната жлеза е ултразвукът. Ако то предположи инвазия на карцинома, се пристъпва към допълнителни изследвания. Компютърната томография (КТ) е най-чувствителният метод за откриване на метастази в белите дробове и медиастинума. С него се търсят и метастази в черния дроб. Най-чувствителни за търсене на костни метастази са аксиалната магнитнорезонансна томография и костната скintiграфия.

И така, контрастноусилена КТ на шийна област, трифазната контрастно усилена КТ на черен дроб или контрастно усилена МРТ на черен дроб, и аксиална МРТ или костна сцинтиграфия, са образните изследвания, които да се направят, ако има данни за инвазивно заболяване, метастази в регионалните лимфни възли или далечни метастази. Същото се отнася за пациенти със серумно ниво на калцитонина > 500 pg/mL.

*М. Ванкова*

### **ПРЕРАБОТЕНИ ПРЕПОРЪКИ НА АМЕРИКАНСКАТА ТИРЕОИДНА АСОЦИАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МЕДУЛАРЕН ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ (ЧАСТ 2)**

Wells, A. S. et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma, 2015.

#### **Оперативно лечение**

Операцията, която се извършва при доказан спорадичен или наследствен МТК, е тотална тиреоидектомия със или без дисекция на шийни лимфни възли – това зависи от серумното ниво на калцитонина преди операцията и от описанието на ултразвуковия образ. Когато пациентът има палпиращ се възел, вероятността за метастази в лимфните възли е висока, но те често се пропускат при предоперативните образни изследвания и даже по време на операцията. В едно проучване при 75% от пациентите с МТК по време на самата тиреоидектомия се намират метастази в лимфните възли от централната и латералните шийни зони. В друго проучване, при пациенти с едностранен интратиреоиден тумор, лимфни метастази се установяват в 81% при дисекциите на централната зона (ниво VI), в 81% при дисекциите на ипсилатералната зона (нива II-V) и в 44% при дисекциите на контралатералната зона (нива II-V). При двустранни тумори в границите на щитовидната жлеза честотата на метастазите в лимфните възли е 71% за централната зона, 71% за латералните зони от страната на най-големия тумор и 49% за контралатералните на него зони. Изненадващо, честотата на лимфни метастази в централния и ипсилатералния участък варира между 50 и 75%, в зависимост от това дали туморът е по-малък от 1 cm или по-голям от 4 cm. Може да