

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

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

се обобщава, че тумори, намиращи се в горните трети на жлезата, метастазират първо в горните отдели на ипсилатералния страничен участък, а тумори, намиращи се в средните или долните отдели на жлезата – в централния участък. Туморите, намиращи се в горните трети на жлезата, могат да пропуснат централния участък в 25% от случаите.

Локализацията на първичния тумор е единият фактор, от който зависи дали ще има метастази в страничните зони. Другият фактор е наличието на метастази в централните участъци. Ако в централния участък се виждат метастази в 1 до 3 лимфни възела, вероятността за такива ипсилатерално на тумора е 77%, а ако се намират в над 4 – вероятността е 98%. Тези данни са от значение за клиничиста, тъй като, ако при интратиреоиден тумор и метастази в ипсилатералния латерален и ипсилатералния централен участък пациентът в някои случаи може да бъде излекуван, то при метастази и в контралатералния латерален участък, прогнозата е лоша.

Вероятността за разпространение на тумора към съседните лимфни възли може да се прецени индиректно и по серумното ниво на калцитонина преди операцията. В едно проучване се установява, че при серумно ниво под 20 pg/mL метастази не се откриват (референтна граница < 10 pg/mL), а при ниво над 20, 50, 200 и 500 pg/mL такива се установяват съответно в ипсилатералните латерални и централни зони, в контралатералния централен участък, в контралатералния страничен участък и в горния медиастинум.

Препоръки

Препоръката е пациенти с МТК без данни за лимфни метастази от ултразвуковото изследване и без данни за далечни метастази от другите образни изследвания да бъдат подложени на тотална тиреоидектомия с дисекция на лимфните възли в централния участък. При преценка на хирурга, базирана и на предоперативното ниво на калцитонина, може да се извърши дисекция и на лимфните възли в латералните зони (нива II-V). (По тази препоръка не е постигнато единодушие). Когато туморът все още е в рамките на шийната област и са установени шийни лимфни възли, се извършват дисекции на централния участък (ниво VI) и на засегнатите латерални зони (нива II-V). Ако предоперативните образни изследвания свидетелстват за засегнати лимфни възли в ипсилатералния, но не и в контралатералния

страничен участък, хирургът преценява според базалното ниво на калцитонина (при ниво над 200 pg/mL) дали да извърши дисекция на контралатералните лимфни възли.

За съжаление, пациентите с МТК и метастази в регионалните лимфни възли често имат системно заболяване и не могат да бъдат излекувани с тотална тиреоидектомия и двустранна шийна дисекция. В едно проучване се установява, че както отстраняването на твърде малко лимфни възли, така и премахването на твърде много метастатично изменени, е асоциирано с лоша прогноза (в единия случай поради останали скрити метастази, а в другия – поради прекалената им дисеминираност). Броят на засегнатите лимфни възли – между 1-10, 11-20 и над 20, има значение и според други проучвания. Тази информация би следвало да присъства в постоперативното класифициране на тумора по оценъчната система AJCC. Към момента в нея присъстват две подточки, описващи въвличането на регионалните лимфни възли – N1a – метастази към ниво VI (претрахеални, паратрахеални и преларингеални – „Делфийски“, лимфни възли) и N1b – метастази към унилатералните, билатералните или контралатералните шийни (нива I, II, III, IV или V) или ретрофарингеалните и горните медиастинални лимфни възли (ниво VII). Независимо че не е възможно да бъдат излекувани всички пациенти с МТК, има и други ползи от извършването на разширена лимфна дисекция в централния и латералните участъци – намалява се рискът от локален рецидив, може да се предотвратят някои бъдещи усложнения – инвазия на рекурентните ларингеални нерви, на фаринкс, ларинкс, гласните връзки, на шийните нерви, с последваща загуба на говор, затруднено преглъщане или двигателни нарушения в областта на рамото и ръката.

При пациенти с локално авансирало заболяване, при което се засяга трахеята, щитовидният хрущял или хранопроводът, се препоръчва по-щадящ, палиативен подход. Извършва се отбремняване на притиснати структури, ларингектомия, езофагектомия или и двете, в зависимост от разпространението на тумора и шанса за запазване на говора и рефлекс на преглъщане на пациента. Може да се обсъди необходимостта от лъчетерапия и системно медикаментозно лечение.

Когато диагнозата МТК е поставена постоперативно след частична резекция на щитовидната жлеза, трябва да се прецени дали

не се налага втора, довършителна операция, т.е. тотална тиреоидектомия. Такава се налага при пациенти с доказана RET мутация, при повишено ниво на калцитонина след първата операция или при данни за остатъчен тумор на образните изследвания. *Наличието на увеличен лимфен възел при нормално ниво на калцитонина не е индикация за повторна операция.* При пациенти, при които първата операция е била непълна по отношение на лимфната дисекция, се препоръчва втора операция с ревизия на най-засяганите шийни зони, ако серумното ниво на калцитонина преди операцията е под 1000 pg/mL и ако по време на първата операция са премахнати 5 или по-малко от 5 лимфни възела с метастази.

По отношение на паращитовидните жлези, по време на операцията те трябва да бъдат запазени. Ако се налага да бъдат отстранени, тънки резенчета от тях трябва да бъдат трансплантирани в стерноклейдомастоидеуса. Това се прави при пациентите със спорадичен МТК, МЕН2Б или МЕН2А и RET мутация, която не се асоциира с голяма честота на хиперпаратиреоидизма. При пациенти с МЕН2А и RET мутация, която се асоциира с хиперпаратиреоидизъм, паращитовидните жлези се трансплантират върху друго мускулно легло, по-нетипично и нефизиологично, например мускул брахиорадиалис. Така части от трансплантата лесно могат да бъдат отстранени в случай на хиперпаратиреоидизъм.

Хормонозаместително лечение след тиреоидектомия по повод МТК

След тиреоидектомия по повод МТК е безсмислено да се цели потискане на ТСХ, защото МТК не е фоликуларна неоплазма. Заместителното лечение с левотироксин трябва да има за цел поддържане на ТСХ в референтни граници. Нивото на калция трябва да се проследи. Често се установява хипокалциемия. Тя почти винаги е транзиторна. Ако пациентът обаче има симптоматика, са показани калций и калцитриол за перорално приложение. Те се предписват и при трайна хипокалциемия. Спирането на заместителната терапия се базира на неколккратно проследено ниво на калция.

Важно е да се припомни, че ТСХ се измерва най-рано 4-6 седмици след операцията. Серумният калций се изследва веднага след нея.

Профилактична тиреоидектомия при деца с наследствен МТК

Профилактичната хирургия е приложима най-вече при пациентите с наследствени синдроми, включващи карциноми, и в иде-

алния случай трябва да бъдат изпълнени следните критерии: 1) генетичната мутация, причиняваща неоплазмата, да се характеризира с пълна или почти пълна пенетрантност; 2) да има високочувствителен метод, на който може да се разчита за откриване на тази мутация; 3) органът, който се отстранява, да не е незаменим или функцията му да може да се имитира с лекарства; 4) органът с преканцероза да може да бъде отстранен без никакъв риск за смъртен изход и с минимален риск от усложнения; 5) да има тест, на който да може да се разчита, за да се провери дали операцията е била лечебна. Много наследствени неопластични синдроми отговарят на някои, но не на всички тези критерии. МЕН2А и МЕН2Б обаче отговарят на всичките. При пациентите с наследствен МТК има класическа прогресия от С-клетъчна хиперплазия към МТК с метастази в регионалните и далечните лимфни възли. Скоростта на тази прогресия зависи до голяма степен от типа на мутацията, стояща зад синдрома.

Ето защо и *алгоритъмът за поведение* е логичен. След установяване на RET мутация при генетичен скрининг следват физикален преглед и ултразвуково изследване на шия; измерват се серумните нива на СЕА и на калцитонина. Следващата стъпка от алгоритъма се определя от възрастта на пациента. Ако става въпрос за възрастни пациенти, ежегодно се измерва нивото на калцитонина. В случай че то се повиши, се провежда тотална тиреоидектомия с дисекция на регионални лимфни възли, като обемът на дисекцията се определя от предоперативните данни от ултразвук и от серумното ниво на калцитонина. Преди да се пристъпи към операцията, трябва да е сигурно, че пациентът няма феохромоцитом. Ако пациентът е дете, следващата стъпка от алгоритъма се определя от това какъв е синдромът.

Ако се касае за най-високорисковия от всички – МЕН2Б, дължащ се на мутация в кодон М918Т (генетична мутация с много висок риск), тоталната тиреоидектомия се провежда още през първата година от живота, ако не и през първите месеци. Извършва се и дисекция на лимфните възли в ниво VI, стига хирургът да може да запази паращитовидните жлези. След операцията проследяването включва: физикален преглед, ултразвуково изследване на шия и измерване на серумното ниво на СЕА и на калцитонина през 6 месеца първата година, след това ежегодно. Скринингът за феохромоцитом започва на 11-годишна

възраст. Ако се касае за МЕН2А, дължащ се на генетична мутация с висок риск, тиреоидектомията трябва да бъде извършена през първите пет години от живота или по-рано, ако има повишаване на калцитонина. Той започва да се изследва от 3-годишна възраст. Проследяването нататък и скринингът за феохромоцитом са както при МЕН2Б. Ако се касае за МЕН2А, дължащ се на генетична мутация с умерен риск, тиреоидектомията трябва да бъде извършена, когато серумното ниво на калцитонина се повиши. Измерванията започват от 5-годишна възраст. По преценка на родителите операцията може да се проведе и по-рано. Скринингът за феохромоцитом започва на 16-годишна възраст.

Трябва да се уточни, че тиреоидектомията при синдромите МЕН никога не е „профилактична“, тъй като почти винаги след операцията се открива, че вече се е развила С-клетъчна хиперплазия или МТК в ранен стадий. Ето защо въпросът, касаещ пациентите с МЕН синдром, е не „трябва ли да се направи такава операция“, а „кога“. Преди въвеждането на ДНК анализа и установяването на връзката между подлежащата мутация и фенотипната изява на синдрома, операциите са се извършвали при повишаване на нивото на калцитонина. Това е бил единственият ориентир, че е достигнат моментът за операция. След въвеждане на директните ДНК анализи се установява, че много пациенти са били ненужно оперирани, тъй като при някои от тях не се намира мутация в RET. Сега, когато вече ДНК анализът е първоначалното стъпало на алгоритъма за поведение при профилактичните тиреоидектомии, отново няма абсолютна сигурност кога е най-подходящият момент за операция. Една от причините е, че и досега няма точна референтна граница за калцитонина, която достоверно да отграничава пациентите с начален карцином. Друга причина е, че се оказва, че дори при една и съща мутация, фенотипната изява може да варира при различните семейства, даже и в рамките на едно семейство, като например колко агресивен ще бъде туморът (тук изключваме двете мутации, за които е ясно, че се асоциират с много агресивен тумор – в кодони 634 и 918). Към момента подходът е такъв, че пациентът се насочва към операция, без да се чака повишаване на калцитонина, ако при него е доказана мутация в RET, носеща много висок или висок риск. В останалите случаи тиреоидектомията се извършва при установяване на динамика в нивото на базалния калцитонин. Това изчак-

вателно поведение може да изиграе лоша шега на засегнатите деца, тъй като родителите понякога се уморяват от периодичните изследвания и преустановяват визитите при лекаря. Затова по тяхно желание тиреоидектомията може да се направи и по-рано. Също така, както вече беше отбелязано, никой лекар не може да гарантира каква ще бъде фенотипната изява на дадена мутация. Понякога и мутации в групата на умерения риск стават причина за развитието на много агресивен карцином.

И накрая, трябва да се помни, че само 25% от децата с МЕН2Б ще имат наследствено заболяване, при останалите 75% мутацията се появява de novo, т.е. родителите са здрави. При този синдром МТК е силно агресивен, но някои деца могат да бъдат излекувани, ако фенотипните му изяви се разпознаят навреме. Почти винаги те са видими преди появата на тиреоидния възел или феохромоцитома.

М. Ванкова

ПРЕРАБОТЕНИ ПРЕПОРЪКИ НА АМЕРИКАНСКАТА ТИРЕОИДНА АСОЦИАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МЕДУЛАРЕН ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ (ЧАСТ 3)

Wells, A.S. et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, **25**, 2015, № 6, 567-596.

Постоперативно проследяване

След осъществяване на оперативното лечение туморът отново се стадира, този път съобразно хирургичния протокол. Препоръчва се описанието да включва точния брой на засегнатите регионални лимфни възли – 0, 1-10, 11-20 или над 20. За да се установи дали операцията е довела до излекуване, се измерва нивото на калцитонина. То трябва да бъде неизмеримо и с най-чувствителните лабораторни методи. Смята се, че за три месеца след операцията калцитонинът достига надир. СЕА не е толкова информативен маркер. Неговият полуживот е по-дълъг, съответно и достигането на надир отнема повече време. Някои автори предлагат като ориентир за успешна операция да се ползва базално ниво на калцитонина под 10 pg/mL, а други – стимулирано