



ترجمه:  
دکتر محمدحسین هدایتی امامی - متخصص داخلی - غدد  
مهرماه ۱۴۰۳

## کارسینوم مدولاری تیروئید - بخش ۲

### Medullary Thyroid Carcinoma (MTC)

گردن و قفسه سینه هم کمک گرفت. سی تی اسکن آن غدد لنفاوی گرفتاری را (مثلاً در پشت حلق، پشت جناغ، مدیاستن و ناف ریه) نشان می‌دهد که امکان یافتن آنها با سونوگرافی تیروئید وجود ندارد.

هرگاه پیش از جراحی سطح کلسیتونین سرم از ۲۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر فراتر رفته باشد، برخی پیشنهاد می‌کنند که علاوه بر برداشتن کامل تیروئید و دیسکسیون همان طرف گردن، گردن طرف مقابل هم دیسکسیون شود؛ البته عده ای با این نظر موافق نیستند.

شایع‌ترین محل متاستاز دور دست، کبد، ریه، استخوان، و مغز است. متاستاز به ریه از همه شایع‌تر است.

حجم متاستاز در کبد و استخوان، ممکن است خیلی کوچک باشد و معلوم نیست بتوان با سی تی اسکن های معمولی، آنها پیدا کرد. به همین دلیل انجام تصویربرداری‌ها دقیق‌تری جایز است: از جمله MRI و یا CT اسکن با نگاهی ویژه به کبد و تصویربرداری PET/CT با  $^{18}\text{F}$ FDOPA یا با  $^{68}\text{Ga}$ peptide-DOTA. چون متاستازهای مغز در مراجعه اول نادرند، MRI مغز برای یافتن متاستازهای مغز را معمولاً در مورد بیمارانی انجام می‌دهند که بیماری پیشرفته‌تری دارند.

#### درمان جراحی سرطان مدولاری تیروئید

بیماری که معلوم می‌شود دچار MTC است، باید از نظر بود و نبود فنوکروسیتوم و پرکاری پاراتیروئید، با انجام آزمایشات بیوشیمیایی لازم، مورد بیماریابی قرار بگیرد. همچنین سطح پایه کلسیتونین سرم آنان هم باید معلوم

کارسینوم مدولاری تیروئید نادر است؛ ۴ درصد سرطان‌های تیروئید از این نوع است. ولی کارسینوم مدولاری تیروئید در قیاس با DTC، سیر تهاجمی‌تری دارد و عامل نزدیک به ده درصد مرگ‌های مربوط به سرطان‌های تیروئید است. ۳۴۰ موارد نادری از کارسینوم مختلط مدولاری و فولیکولار دیده شده است. در چند دهه گذشته پیشرفت‌های خوبی درباره شناخت زمینه‌های مولکولی کارسینوم مدولاری تیروئید به دست آمده و راه‌های درمانی مناسبی تدارک دیده شده است. در شماره قبل، بخش اول این مقاله چاپ شد که در آن به مباحثی چون دخالت مولکول‌ها در ایجاد کارسینوم مدولاری تیروئید، نمای مراجعه MTC پرداخته شد. ادامه این مقاله را در این شماره می‌خوانید.

پیش از جراحی با اندازه‌گیری سطح کلسیتونین سرم، می‌توان به وسعت بیماری پی‌برد. هرگاه سطح کلسیتونین سرم کمتر از ۲۰ الی ۵۰ پیکوگرم در میلی لیتر باشد، نشانه آن است که احتمال وجود متاستازهای ناپیدا در غدد لنفاوی اندک است. ولی اگر سطح کلسیتونین از ۵۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر بیشتر باشد، احتمال وجود متاستاز در غدد لنفاوی زیاد است.

در این گونه موارد، غدد لنفاوی مرکزی و طرف و بخش‌های خارجی گردن و مدیاستن گرفتار می‌شود. هرگاه سطح کلسیتونین از ۱۰۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر افزون‌تر باشد، احتمال وجود متاستاز در دور دست زیاد است و برای تعیین مرحله بیماری باید تصویربرداری‌های جامعی به عمل آورد. هرگاه در مرحله پیش از جراحی، سطح کلسیتونین سرم زیاد باشد، علاوه بر سونوگرافی تیروئید، باید از سی تی اسکن

شود. دو کار دیگر هم باید انجام شود: آیا دچار سندروم MEN2 نیستند؟ آیا جهش‌هایی در پروتئوونکوژن RET ندارند؟ در صورت وجود فنوکروموسیتوم، پیش از برداشتن تیروئید، اول باید فنوکروموسیتوم را جراحی کرد. اگر بیمار دچار پرکاری پاراتیروئید هم باشد، همزمان با برداشتن تیروئید، آن را هم جراحی می‌کنند.

پیش از عمل جراحی باید با تصویر برداری وضع تومور و غدد لنفاوی گردن را بررسی کرد. طبق آن چه که در مورد سرطان پاپیلری تیروئید انجام می‌شود، در صورت لزوم CT اسکن گردن و قفسه سینه هم درخواست کرد. در بیمارانی که غدد لنفاوی گردن به طور وسیع گرفتار است یا سطح کلسیتونین سرم از ۵۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر افزون تر است، MRI کبد و MRI اگزریال و اسکن استخوان هم باید انجام شود.

تقریباً در مورد همه مبتلایان به MTC، حداقل کار جراحی که باید انجام بشود، برداشتن تمام تیروئید و دیسکسیون غدد لنفاوی دو طرفه گردن است، مگر آن که سطح کلسیتونین پیش از عمل جراحی، کمتر از ۲۰ پیکوگرم در میلی لیتر باشد. تنها استثناء این دستور حتمی، بیماری است که MTC کوچک و نامنظرهای دارد که اتفاقی کشف می‌شود و سطح کلسیتونین سرمش در آزمایش‌های پیش از عمل جراحی در حد طبیعی بوده است.

بر مبنای نتایج نمونه برداری، هرگاه غدد لنفاوی گرفتار بودند، باید دیسکسیون لاترال یک طرفه یا دو طرفه هم انجام داد.

توجه داشته باشید که در فرد مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید و در بستگان وی، مصرف آکونیست‌های GLP1 ممنوع است.

در مورد MTC خانوادگی یا MEN2، دستورالعمل‌هایی فراهم شده است. در افراد خانواده مبتلا به این سندروم، در چه سنی باید بیماریابی کودکان را شروع کرد؟ چه زمانی باید تیروئیدشان را عمل کرد؟ بر مبنای جهش‌های کدون RET متفاوت، میزان خطر را طبقه بندی کرده‌اند و بر مبنای آن اقدام می‌کنند. در مورد کودکانی که سطح کلسیتونین سرمشان کمتر از ۴۰ پیکوگرم در میلی لیتر است، برداشتن غده تیروئید بدون دیسکسیون غدد لنفاوی گردن کفایت می‌کند.

### خطر عود MTC و مرگ و میر ناشی از MTC

سیر طبیعی MTC بسیار متنوع است؛ بستگی دارد به

وسعت بیماری در زمان تشخیص. آیا بیماری محدود به ناحیه گردن است؟ آیا متاستاز دوردست وجود دارد؟ توجه داشته باشید که در فرد مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید و در بستگان وی، مصرف آکونیست‌های GLP1 ممنوع است. بر اساس نظام مرحله بندی AJCC TMN، مرحله MTC را تعیین می‌کنند. برای MTC، مرحله‌های یک (I) تا سه (IV) عبارتست از جدول (۳).

گرفتاری غده لنفاوی، پیش‌آگهی را بدتر می‌کند، به همین دلیل وجود غده لنفاوی گرفتار، مرحله سرطان مدولاری تیروئید را در درجه ۳ (III) قرار می‌دهد. در این مرحله بندی، به سن بیمار اهمیتی قائل نشده‌اند، ولی در اکثر تجزیه و تحلیل‌های چند متغیره، سن بیمار عامل مستقل مهمی در تعیین پیش‌آگهی بدتر است. در نزدیک به ۷۰ درصد بیماران، در زمان تشخیص، سرطان مدولاری تیروئید، با یا بدون گرفتاری غدد لنفاوی منطقه، محدود به غده تیروئید است.

یافته‌های آسیب‌شناسی استاندارد هم از عوامل مهمی است که پیش‌آگهی را تعیین می‌کند؛ این یافته‌ها شامل موارد زیر است: مرحله TMN، گسترش به خارج تیروئید، وضع مرز و کناره تومور، گرفتاری غدد لنفاوی، و گسترش به غده لنفاوی.

نظام بین‌المللی تازه‌ای برای درجه‌بندی کارسینوم مدولاری تیروئید (IMTCGS) پیشنهاد کرده‌اند؛ در این نظام اندکس تکثیر Ki-67، تعداد میتوزها، و وجود نکروز مدنظر می‌گیرد و هدف آن است که برای تعیین پیش‌آگهی، اطلاعات دقیق‌تری درباره خطر عود و بقای کلی به دست بیاورند و طبق آن MTC را به دو درجه کم‌خطر و پرخطر دسته‌بندی کنند.

**پیش‌بینی سرنوشت بیمار مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید**  
نزدیک به ۷۰ درصد بیماران مبتلا به MTC در زمان تشخیص، بیماریشان محدود به غده تیروئید است یا به غدد لنفاوی منطقه گردن متاستاز داده‌اند، یعنی در مرحله I تا III هستند؛ هرگاه رزکسیون کامل انجام شود، تعداد خیلی کمی با گذشت زمان، دچار عود در محل یا متاستاز به دور دست می‌شوند. در نقطه مقابل، هرگاه در زمان تشخیص دچار متاستازهای دوردست بوده باشند، در نزدیک به ۱۰ الی ۳۰ درصد موارد، پیش‌آگهی بد است و میزان بقای کلی پنج ساله آنان نزدیک به ۱۵ درصد است. درجه تومور هم سرنوشت

	T	N	M
مرحله I	T1	N0	M0
مرحله II	T2 – T3	N0	M0
مرحله III	T1- T3	N1a	M0
مرحله IVA	T1- T3	N1b	M0
	T4b	Any N	M0
مرحله IVB	T4b	Any N	M0
مرحله IVC	Any T	Any N	M1
<b>The Tumor-Node-Metastasis (TNM) Scoring System, 2017 Version (AJCC Eighth Edition)</b>			

هر چقدر سطح هر یک از این دو ماده، زودتر دو برابر شود (DT آن کوتاهتر باشد)، پیش آگهی بدتر است. در یک متآنالیز، با استفاده از شش مطالعه، معلوم شد مرز یک ساله، دقیق تر بین اطلاعات از پیش آگهی را در اختیار ما می گذارد.

در بیماری که DT کلسیتون سرمش در عرض یک سال یا در عرض کمتر از یک سال دو برابر شد، بقای ده ساله

۱۸ درصد بود، در حالی که در آنهایی که DT بیش از یکسال بود، بقای عمر ده ساله، ۹۵ درصد بود. در مورد CEA، هرگاه DT آن مساوی یا کمتر از یکسال بود، بقای عمر ده ساله، ۲۱ درصد بود و اگر DT آن بیش از یکسال بود، بقای عمر ده ساله، ۱۰۰ درصد بود.

حتی هنگامی که بیمار مبتلا به MTC دارای متاستازهای ساختمانی باشد، باز سیر طبیعی بیماری گوناگون است. در این گروه از بیماران، DT حجم تومور، سرنوشت بیمار را پیشگویی می کند. هرگاه DT حجم تومور بیش از سه سال بود، همه بیماران در پی گیری درازمدت زنده بودند، ولی هرگاه DT حجم تومور مساوی یا کمتر از یک سال بود، میانه بقای کلی ۱۱ سال بود و در آن هایی که DT حجم تومور در حد بینابینی بود، میانه بقای کلی ۱۷ سال بود.

بالاخره وضع جهش های ژنتیکی تومور هم در تعیین سرنوشت بیمار نقش دارد. در موارد تکگیر MTC، بیمارانی که دارای جهش های RET مخصوصا جهش RET M918T بودند، بدترین پیش آگهی بالینی را داشتند، در حالی که آنهایی که جهش های RAS داشتند، سرنوشت بهتری پیدا کردند.

### جدول ۳

بیمار را تعیین می کند. بر مبنای نظام IMTCGS، در درجه بالای MTC، میزان بقای کلی ده ساله، ۴۷٪ درصد است، در حالی که در درجه پائین MTC طبق همین نظام، میزان بقای کلی ده ساله ۹۱ درصد است.

سطح کلسیتونین و آنتیژن کارسینوآمبریونیک (CEA) سرم، علاوه بر اهمیتی که در تعیین وسعت بیماری در دوره پیش از جراحی دارد، به عنوان مارکر بیوشیمیایی برجای ماندن تومور هم سودمند است: در دوره پس از عمل جراحی، از روی سطح آن در سرم می توان فهمید آیا توموری در گردن (یا جایی دیگر) باقی مانده، یا بعدا عود کرده است یا نه. هرگاه پس از برداشتن تومور، سطح کلسیتونین و CEA سرم طبیعی شده باشد (به عبارت دیگر پاسخ بیوشیمیایی کامل باشد)، احتمال عود بیوشیمیایی در درازمدت، کمتر از ۵٪ است و احتمال عود ساختمانی، حتی کمتر از این مقدار است.

هرگاه پاسخ بیوشیمیایی در دوره پس از عمل، ناقص باشد، احتمال عود ساختمانی نزدیک به ۱۰ الی ۱۵ درصد است.

برای طبقه بندی سرنوشت بیمار مبتلا به MTC در درازمدت، می توان از زمان دو برابر شدن (DT=Doubling Time) سطح کلسیتونین و CEA کمک گرفت. با اندازه گیری پی در پی این دو ماده در سرم، می توان DT آنها را محاسبه کرد؛