

## نگرش‌های جاری در درمان سرطان تیروئید

دکتر حسین قریب

استاد بیماری‌های داخلی دانشکده پزشکی مایو، بخش اندوکراین و متابولیسم،

مرکز پزشکی مایو، روچستر، مینه‌سوتا، آمریکا

تومورهای بدخیم تیروئید، ۹۰ درصد از تمام بیماری‌های بدخیم غدد درون‌ریز، یک درصد از کل سرطان‌ها و نیم درصد از مرگ و میر ناشی از سرطان‌ها را بخود اختصاص می‌دهند. تعداد تخمینی موارد جدید و همچنین مرگ و میر ناشی از سرطان تیروئید در آمریکا در سال ۱۹۹۹ تقریباً به ترتیب ۱۷,۰۰۰ و ۱,۵۰۰ مورد می‌باشند. بدلیل مرگ و میر پایین سرطان تیروئید، شیوع این بیماری به شکل غیرمعمول بالا می‌باشد که تخمین زده می‌شود تقریباً ۱۸۰,۰۰۰ مورد در ایالات متحده آمریکا باشد. در اکثر سری‌های بزرگ، کارسینوم‌های تیروئیدی با منشاء سلول فولیکولار- انواع پاپیلاری و فولیکولار که جمعاً کارسینوم تیروئیدی تمایز یافته نامیده می‌شوند- ۸۰ تا ۹۰ درصد از تمام بدخیمی‌های تیروئید را شامل می‌شوند. این تومورهای با رشد کند، با پیش‌آگهی خوبی توام هستند و بخوبی عموماً به درمان پاسخ می‌دهند(۱). کارسینوم مدولاری تیروئید، که از سلول‌های C در تیروئید منشاء می‌گیرند، ۵ درصد و نوع آناپلاستیک نیز ۵ درصد باقی مانده از بدخیمی‌های تیروئید را بخود اختصاص می‌دهند. جدول ۱ طبقه‌بندی سرطان تیروئید، همراه با فراوانی، سن زمان تشخیص و مرگ و میر ۲۰ ساله آن را نشان می‌دهد.

جدول (۱) طبقه‌بندی کارسینوم تیروئید

نوع	فراوانی (%)	سن تشخیص (سال)	مرگ و میر ۲۰ ساله (%)
پاپیلری	۸۵-۸۰	۴۵-۴۰	۱۰-۵
فولیکولر	۱۰-۵	۵۰-۴۵	۳۰-۲۵
هرتل سل	۵-۲	۶۰-۵۰	۳۵-۲۰
مدولری	۱۰-۵	۴۵-۳۰	۲۵-۲۰
آناپلاستیک	۱۰-۵	> ۶۰	> ۹۵

PTC دارد را نشان داد: بیوپسی FNA تحت هدایت سونوگرافی، PTC را تایید نمود. برای بیمار لوئیکتومی سمت راست انجام شد که درجه PTC (Grade 1, 1.0) درون تیروئید را آشکار نمود. بیمار بر روی درمان سرکویگر تیروکسین گذاشته شد؛ و در سال ۱۹۹۹، گردن در لمس طبیعی بوده، سطح TSH سرمی ۰/۲ mIU/L و Tg نیز کمتر از ۱/۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود.

**بحث:** میکروکارسینوم تقریباً ۳۰ درصد از کل سرطان‌های تیروئیدی را شامل می‌شود. در چندین مطالعه نشان داده‌اند که بیماران با میکروکارسینوم PTC کاملاً بخوبی به حیات خود ادامه داده و نرخ عود یک درصد و مرگ و میر صفر درصد را در پیگیری‌های ۲۰ ساله از خود نشان می‌دهند (۳). بنابراین، پروتکل درمانی کنونی برای این بیماران، لوئیکتومی بدون تجویز RAI پس از جراحی برای نابودسازی بقایا و درمان با T4 درحد سرکوب نسبی TSH می‌باشد.

#### بیمار ۲- PTC همراه با متاستاز منطقه‌ای

در یک زن ۴۸ ساله، یک ندول ۳/۵ سانتی‌متری در تیروئید راست وی در سال ۱۹۸۴ یافت گردید؛ FNA: شانگر PTC بود. تیروئیدکتومی تقریباً کامل بیمار درجه PTC (Grade 1, 4.0) همراه با متاستاز غدد لنفاوی سمت راست گردنی را آشکار نمود.

اجزاء درمانی شامل جراحی تیروئید، درمان باید رادیواکتیو (RAI) و تیروکسین درمانی است. هدف جراحی تیروئید، برداشت کامل بافت سرطانی در گردن است، درمان با RAI پس از جراحی یا برای نابودی (Ablation) بقایای تیروئید یا درمان کارسینوم متاستاتیک تمایز یافته کاربرد دارد. در سرطان‌های تمایز یافته، تیروکسین پس از جراحی در مقادیری تجویز می‌شود تا TSH را در حالت سرکوب شده نگه دارد. از نشانگان (Markers) تومورال که کاربرد کنونی دارند می‌توان، تیروگلوبین (Tg) و کلسیتونین (CT) را نام برد که پس از جراحی برای پیگیری طولانی مدت بیماران با سرطان تیروئید استفاده می‌شوند (۲).

در این نوشتار، نخست چهار بیمار با سرطان تیروئید از نوع پاپیلاری (PTC) و یک بیمار با کارسینوم مدولاری تیروئید (MTC) را معرفی می‌کنم؛ سپس هر بیمار با بحث‌های کوتاه که در برگرنده کنکاش‌های درمانی مهم می‌باشند، دنبال خواهد شد.

#### بیمار ۱- میکروکارسینوم PTC

در مردی ۲۲ ساله مشخص گردید که یک ندول در تیروئید سمت چپ به اندازه یک سانتی‌متر وجود دارد. سونوگرافی تیروئید نشانگر ندول با حجم پر همراه با کلسیفیکاسیون‌های نقطه‌ای (Punctate) که دلالت بر

با داروهای بلوک‌کننده بتا برگشت نمود (۶ و ۷). دوزاژ سرکوبگر T4 همچنین ممکن است اثرات ناخواسته بر روی استخوان ایجاد نماید. در یک متآنالیز مطالعاتی که بر زنان یائسه انجام شده بود، مشخص شد که از دست رفتن مقدار قابل توجهی از مواد معدنی استخوان، در زنان یائسه‌ای که تیروکسین را در مقادیر سرکوب‌کنندگی TSH استفاده می‌کنند، ایجاد می‌شود (۸). بر این اساس، در زنان یائسه که بر روی درمان سرکوبگر TSH طولانی مدت با T4 هستند، درمان ضدخوردگی استخوان توصیه می‌شود. به ویژه، در زنان با تراکم معدنی استخوانی  $2SDs >$  زیر همسالان خود، تجویز استروژن یا درمان با بیسفسونوات باید در نظر گرفت. در هر صورت، در بیماران PTC در گروه با ریسک پایین، می‌توان TSH سرم را در محدوده ۰/۱ تا ۰/۵ mIU/L، برای کاهش اثرات سوء درمانی، نگه داشت.

### بیمار ۳- PTC با متاستاز دور

زنی ۵۲ ساله در ژانویه ۱۹۸۱ با تنگی نفس و مایع در پرده جنب سمت چپ مورد بررسی قرار گرفت. در معاینه فیزیکی، اضافه بر حضور مایع در پرده جنب، گواتر ندولر با ندول ۳ سانتی‌متر در تیروئید سمت چپ مشخص گردید. گرافی ساده از ریه‌ها نشانگر مایع در فضای جنب سمت چپ بود؛ CT اسکن در ناحیه سینه نیز ندول‌های کوچک دو طرفه در ریه‌ها را نشان داد.

آسپیراسیون مایع جنب برای سلول‌های بدخیم منفی بود و بیوپسی نیز غیرقابل توجه بود. بیوپسی FNA از ندول تیروئید سمت چپ، نشاندهنده PTC بود. برای بیمار تیروئیدکتومی تحت کامل انجام شد که نشانگر درجه ۲ PTC همراه با ۸۰ درصد الگوی فولیکولار و متاستاز به غدد لنفاوی منطقه‌ای بود. اسکن پس از تیروئیدکتومی در مارس ۱۹۸۱، کانون‌های متعدد برداشت در بستر تیروئید را نشان داد؛ بیمار با ۱۰۰ میلی‌کوری RAI درمان شد. سه ماه بعد، اسکن RAI کانون کوچک برداشت به میزان ۲ درصد در سمت

اسکن RIA از ناحیه گردن که پس از تیروئیدکتومی از بیمار بعمل آمد، یک کانون کوچک با برداشت ۲ درصد در ناحیه سمت چپ گردن را نشان داد. بیمار با ۳۰ میلی‌کوری (mCi) ید رادیواکتیو درمان شد. بررسی‌های تمام بدن با RAI در سال ۱۹۸۶ و ۱۹۹۱ برای متاستاز منفی گزارش شدند. بین ۱۹۸۴ و ۱۹۹۶، بیمار بر روی درمان تیروکسین درمانی با سطح TSH کمتر از ۰/۱ mIU/L گذاشته شد و Tg بیمار کمتر از ۱/۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. در سال ۱۹۹۷، در سن ۶۱ سالگی، بیمار از ناکی‌کاردی در حالت استراحت و ضربان قلب نامنظم شاکی شد؛ او همچنین از پدیده استنوپروز احساس نگرانی می‌کرد. بیمار بر روی تیروکسین به مقدار ۰/۱۵ میلی‌گرم روزانه با TSH سرمی کمتر از ۰/۰۱ mIU/L و Tg کمتر از ۱/۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود.

بحث: اکثر مؤلفین، تیروئیدکتومی تقریباً کامل

همراه با نابودسازی بقایای تیروئید با RAI در بیماران PTC که متاستاز منطقه‌ای دارند را پیشنهاد می‌کنند. دوزاژ پایین RAI (۳۰ میلی‌کوری) یا دوزاژ بالای RAI (۱۵۰ میلی‌کوری) در این موارد استفاده شده است. دوزاژ پایین برای بیماران با بقایای کوچک، برداشت کمتر از دو درصد و افراد با ریسک پایین (Low-risk) تجویز می‌شود (۴ و ۵). درمان سرکوبگر با T4 ممکن است عوارض سوء بر روی قلب و استخوان داشته باشد. T4 اثر مستقیم بر روی سنتز پروتئین سلول ماهیچه قلبی، نقل و انتقال کلسیم درون سلولی، همودینامیک محیطی، مصرف اکسیژن و سیستم سیمپتوآدرنال دارد. درمان سرکوبگر T4، ضربان نبض، توده بطن چپ و فراوانی آریتمی دهلیزی را افزایش می‌دهد. برای مثال، TSH سرم سرکوب شده در افراد مسن، اما سالم، ریسک فیبریلاسیون دهلیزی را تا سه برابر افزایش می‌دهد. براساس یافته‌های اخیر، اختلال در عملکرد قلبی و فعالیت فیزیکی که در نتیجه درمان سرکوبگر طولانی مدت با T4 ایجاد می‌شود را می‌توان

را می‌توان بدون درمان اضافی، تحت پیگیری قرار داد.

#### بیمار ۴- اسکن منفی / Tg مثبت

مردی ۵۰ ساله در کلینیک مایو در سال ۱۹۸۳ برای درمان توده تیروئید در سمت چپ مراجعه کرد. تیروئیدکتومی تحت کامل، PTC ای نفوذ کننده به ابعاد  $2/2 \times 2/0 \times 1/3$  سانتی‌متر با گسترش به بافت پیوندی اطراف تیروئید و درگیری غدد لنفاوی منطقه‌ای همراه با نفوذ به تراشه را نشان داد. پس از جراحی، نابودسازی بقایا با ۳۰ میلی‌کوری RAI انجام گردید. بیمار در سال‌های ۱۹۸۶، ۱۹۸۹ و ۱۹۹۲ برای عود سرطان در ناحیه گردن تحت عمل جراحی‌های سریال قرار گرفت. در سال ۱۹۹۳ او دچار تنگی مری که نیاز به تغذیه از راه گاستروستومی بود شد. بین سال ۱۹۹۳ و ۱۹۹۸، حال عمومی بیمار نزول پیدا کرد. اسکن‌های تمام بدن با RAI، دائماً منفی گزارش می‌شدند. در سال ۱۹۸۶، Tg سرمی  $10/4$  نانوگرم در میلی‌لیتر و TSH زیر  $0/1$  mIU/L بود. در سال ۱۹۹۵، Tg سرم  $2/4$  نانوگرم در میلی‌لیتر و TSH برابر  $0/07$  mIU/L؛ که بعد از حذف مصرف تیروکسین، Tg نیز به ۴۲۳ نانوگرم در میلی‌لیتر رسید. در سال ۱۹۹۶، اسکن RAI منفی بود، Tg نیز در زمانی که TSH برابر  $118$  mIU/L بود برابر ۹۴۶ نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش شد.

با تصویر برداری دقیق از ناحیه سینه با گرافی ساده، سونوگرافی از ناحیه گردن و اسکن سینه، از متاستاز دوردست نشانی یافت نگردید. این گونه احساس شد که این بیمار به دلیل سطح بالای سرمی Tg می‌بایست متاستاز داشته باشد، و او با ۳۰۰ میلی‌کوری RAI درمان شد. اسکن پس از درمان، متاستاز را نشان نداد.

بحث: فقط کارسینوم تیروئید تمایز یافته می‌تواند Tg تولید کند. معمولاً، سطوح سرمی Tg و اسکن‌های تمام بدن با RAI مکمل یکدیگر در شناسایی بقایا یا متاستاز می‌باشند. با این وجود، گاهی، اسکن منفی است در صورتیکه Tg مثبت است؛ که این موضوع موجب

چپ گردن را نشان داد؛ بیمار با ۳۰ میلی‌کوری RAI درمان شد. در ۱۹۸۴، معاینه فیزیکی طبیعی بود، مایع جنب منفی بودند. در سال ۱۹۸۷، انفلیتراسیون ریوی دو طرفه همراه با افزایش جزئی در برداشت RAI در ریه‌ها مشاهده شد. در سال ۱۹۹۱، تیروگلوبین سرمی زیر  $1/6$  نانوگرم در میلی‌متر گزارش شد، در هنگامی که بیمار تحت درمان سرکوبگر بود، CT اسکن سینه نیز عود مایع جنب در سمت راست را نشان می‌داد، و اسکن RAI نیز ۵ درصد برداشت را در ریه‌ها نشان داد. بیمار با ۲۰۰ میلی‌کوری ید رادیواکتیو درمان شد. در سال ۱۹۹۲ افزایش برداشت در ریه‌ها دیده شد، و بیمار مجدداً با ۲۰۰ میلی‌کوری ید رادیواکتیو دیگر درمان شد؛ مجموع دوزاژ RAI دریافتی به ۵۳۰ میلی‌کوری رسید. پیگیری بیمار در فواصل ۱۹۹۲ تا ۱۹۹۸، نشانگر حالت ایستایی در متاستاز ریوی با TSH و Tg سرکوب شده با تیروکسین درمانی، و برداشت جزئی در اسکن با RAI بود.

بحث: متاستاز دور دست در ۱۰ تا ۱۵ درصد از بیماران با کارسینوم تیروئید تمایز یافته، معمولاً در نواحی ریه‌ها و استخوان‌ها، دیده می‌شود. متاستاز ریوی اغلب بدون علامت بوده در حالی که متاستازهای استخوانی موجب درد، تورم و شکستگی می‌شوند. بیماران با متاستاز با برداشت RAI می‌بایست با ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌کوری ید رادیواکتیو در هر ۶ تا ۱۲ ماه درمان شوند. هر چند که محدودیتی برای دوزاژ تجمعی RAI که می‌توان به بیماران با متاستاز دور دست داد وجود ندارد، خطر عوارض دیررس RAI، بعد از ۶۰۰ الی ۸۰۰ میلی‌کوری افزایش می‌یابد. مهمترین عوارض طولانی مدت RAI، صدمه به گنادها، مغز استخوان و ریه‌ها است. مقادیر بالای RAI، معمولاً بالاتر از یک کوری، می‌تواند موجب سرطان مثانه و سرطان خون شود (۱ و ۹).

بیمارانی که با ۵۰۰ میلی‌کوری یا بیشتر درمان شده‌اند و اکنون متاستاز ریوی ثابت بدون علامت دارند

تحت غربالگری قرار گرفتند و این مرد ۴۳ ساله با RET مثبت پیدا شد. بیمار در شهر دوحه قطر تحت تیروئیدکتومی کامل قرار گرفته که طی عمل، MTC متاستاتیک چند کانونی دو طرفه پیدا شد. سپس با لاپاراسکوپی، آدرنال سمت چپ بیمار برای فنوکروموسیتوما برداشت شد. بدلیل بالا بودن پایدار سطح سرمی CT، او جهت بررسی بیشتر و درمان به مایو ارجاع داده شد.

در معاینه، هیچ گونه اختلال فنوتیپیک که نشان‌دهنده MEN 2B باشد نداشت. معاینه گردن، اسکار بهبود یافته تیروئیدکتومی با چند غده لنفاوی قابل لمس را در سمت چپ گردن نشان داد. بقیه معاینه فیزیکی وی قابل ملاحظه نبود. سونوگرافی گردن غدد بزرگ شده گردنی سمت چپ را آشکار نمود؛ FNA تحت هدایت سونوگرافی برای MTC مثبت بود. سطح سرمی پایه CT برابر ۱,۷۰۰ بود که بعد از تحریک با پنتاگاسترین به ۷۷,۰۰۰ افزایش یافت. کاتکولامین‌های مجزای سرم و ادرار طبیعی بودند. اسکن سینه منفی بود. CT اسکن شکمی منطقه‌ای مشکوک در کبد و توده کوچکی در آدرنال سمت راست نشان داد. تحت هدایت سونوگرافی، بیوپسی FNA از ضایعه کبدی مشکوک انجام شد که دلالت بر چیزی غیرطبیعی نبود. با توجه به سطح پلاسمایی افزایش یافته قابل توجه در CT، ما آنژیوگرام کبدی انجام دادیم که مناساز کبدی منتشره را تأیید نمود.

**بحث:** انواع سندرم‌های توام با MTC در جدول ۲ ذکر شده‌اند. MTC یا بصورت اسپورادیک یا بصورت فامیلیال رخ می‌دهد. MTC فامیلیال می‌تواند بصورت تنها (FMTC) یا جزئی از نئوپلازی اندوکراین چندتایی نوع II (MEN 2) خود را نشان دهد.

MEN 2 به زیر گروه‌های MEN 2A و MEN 2B تقسیم می‌شود. MEN 2A با MTC، فنوکروموسیتوم و هیپرپاراتیروئیدمی مشخص می‌گردد؛ در حالیکه MEN 2B شامل MTC، فنوکروموسیتوم، گانگلیونروماتوز،

دردسر بالینی درمانی برای پزشکان می‌شود.

اگر سطح سرمی Tg قابل تشخیص باشد؛ در صورتی که بیمار بر روی درمان سرکوبگر تیروکسین است، درمان می‌بایست متوقف و Tg همراه با اسکن RAI اندازه‌گیری شود. راه دیگر آن است که، اندازه‌گیری Tg و اسکن RAI با تجویز rTSH انجام شوند (۱۰). اگر هر گونه برداشتی شناسایی شد با Tg سرم بالاتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود، درمان با ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌کوری رادیواکتیو می‌بایست انجام شود. دلایل احتمالی برای اسکن منفی و Tg مثبت، شامل این موارد است: حضور آنتی‌بادی‌های ضد Tg؛ سطح TSH زیر ۳۰ mIU/L؛ آلودگی با ید؛ توموری که RAI را برداشت نمی‌کند؛ یا تومور آنقدر کوچک است که با اسکن ۵-۲ میلی‌کوری RAI قابل رویت نیست.

در بیماری با یافته اسکن منفی / Tg مثبت، پرسش مناسب آن است که: با چه شدتی شما در جستجوی مناساز بوده‌اید؟ در این مورد، CT از ناحیه گردن و ریه‌ها، اسکن استخوانی، سونوگرافی گردن، اسکن RAI با ۱۰ میلی‌کوری یا بیشتر ممکن است اطلاعات دهنده باشند. درمان بیمار با اسکن منفی / Tg مثبت پر بحث می‌باشد. توصیه‌های رایج از هیچ درمان تا دوزاژ درمانی ۲۰۰-۱۰۰ میلی‌کوری RAI به بیماران با Tg بالاتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در زمانی که T4 دریافت می‌کنند یا بالاتر از ۴۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در زمانی که مصرف T4 قطع شده است، متغیر می‌باشند. بسیار جایز است که اسکن RAI بعد از درمان نیز انجام شود (۱۱).

#### بیمار ۵- MEN 2A

یک مرد قطری ۴۳ ساله در کلینیک مایو در سال ۹۷۹۱ جهت درمان MTC دیده شد. خواهر بیمار در مایو برای MTC تحت درمان قرار گرفته بود. آزمایش خون برای پروتئین کورتیزول RET مثبت بود که از شکل ارثی MTC حکایت می‌کرد. بر این اساس، اعضاء خانواده



## مراجع

1. Schlumberger JM. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *New Engl J Med* 1998; 338:297-306.
2. Baskin HJ. Thyroglobulin: a review. *Endocr Pract* 1995; 1:365-67.
3. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, et al. Microcarcioma of the thyroid gland. *Cancer* 1998; 83:553-59.
4. Mazzaferri EL, Robyn J. Post-surgical management of differentiated thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29:637-62.
5. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, et al. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4195-203.
6. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 128:386-94.
7. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med* 1995; 99:642-50.
8. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, et al. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1998; 259:3137-41.
9. Hay ID. Thyroid cancer diagnosis and management. *Clin Lab Med* 1993; 13:725-34.
10. Adler ML, Macapinlac HA, Robbins RJ. Radioiodine treatment of thyroid cancer with the aid of recombinant human thyrotropin. *Endocr Pract* 1998; 4:282-86.
11. McDougal IR. <sup>131</sup>I Treatment of <sup>131</sup>I negative whole body scan and positive thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: What is being treated? *Thyroid* 1997; 7:669-72.
12. Ledger GA, Khosla S, Lindor NM, et al. Genetic testing in the diagnosis and management of multiple endocrine neoplasia type II. *Ann Intern Med* 1995; 122:118-24.
13. Heshmati HA, Gharib H, Van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Ann J Med* 1997; 103:60-9.