



ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ҚИЁСЛАНУВЧИ САРАТОНИ: ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ ТАМОЙИЛЛАРИ

¹Хайдарова Феруза Алимовна

т.ф.д., проф., академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги
РИИАЭТМ бош шифокори,

²Зарединов Дамир Арифович

т.ф.д., проф., ТошВМОИ Радиацион
гигиена кафедраси мудири,

³Нурмухамедов Дониёрбек Бахтиёрвич

Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИИАЭТМ
Нуклеар тиббиёти бўлими шифокори,

⁴Омилжонов Муроджон Нусратжонович

Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИИАЭТМ
Эндокрин хирургия бўлими шифокори.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7337630>

ARTICLE INFO

Received: 10th November 2022

Accepted: 15th November 2022

Online: 19th November 2022

KEY WORDS

Қалқонсимон без саратоми,
онкология, радиоактив йод,
жаррохлик, ингичка игнали
аспирацион биопсия.

ABSTRACT

Аёлларда қалқонсимон без саратоми эркакларникига қараганда 2-3 барабар кўп учрайди. Қалқонсимон без саратоми билан касалланишнинг энг юқори даражаси Гаваяда (19) ва Калифорнияда (12) яшовчи филиппинлик аёллар орасида қайд этилди. Маниладаги филиппин аёллари орасида касалланиш даражаси пастроқ бўлди (10). Юқори касалланиш Германия (12), Япония (Хиросима – 11), Исроилда яхудий аёллар орасида (10), Белоруссияда (9) қайд этилган. Умуман Россияда қалқонсимон без саратоми билан касалланиш даражаси паст бўлди (Санкт - Петербург: эркаклар – 1,3; аёллар - 3,8). Эркаклар орасида касалланиш 1 минг аҳолига 5-100 гачани ташкил қилди. Кўпгина мамлакатларда қалқонсимон без саратоми билан касалланиш кўпаймоқда, лекин ўлим кўрсаткичлари аксинча.

МАҚСАД: қалқонсимон без саратон касаллигига ташхис ва даволаш учун жорий ёндашувларни кўриб чиқиш.

МУХОКАМА: Охирги 30 йил ичида қалқонсимон без саратоми билан касалланганлар сони кескин ошди, бу қалқонсимон без тугунларини тасодифан аниқлайдиган ултратовуш текшируви, компьютер томографияси, магнит-резонанс томография ва бир фотонли эмиссион томографиясини ўз

ичига олган тадқиқотларнинг кенг қўлланилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Қалқонсимон без саратоми бир неча асосий турларга бўлинади, буларни ичида папилляр қалқонсимон без саратоми энг кенг тарқалган тур бўлиб хисобланади. Қалқонсимон без саратоми билан оғриган беморларни даволаш усулларида бутун қалқонсимон безни жаррохлик йўли билан олиб ташлаш (тотал



тиреоидэктомия), радиофаол йод терапияси ва тирозин киназа ингибиторлари билан молекуляр мақсадли терапияни ўз ичига олади. Ушбу мақола қалқонсимон без саратони диагностикаси ва даволашни умумлаштиради, Америка қалқонсимон без ассоциациясининг қалқонсимон без тугунлари ва қиёсланувчи қалқонсимон без саратонига оид тавсиялар, яқинда тасдиқланган дорилар ва даволаш тенденцияларини ўз ичига олади.

ХУЛОСА: қалқонсимон без саратонининг прогнози ва даволаш диагностика вақтидаги ўсма турига ва унинг босқичига боғлиқ бўлади. Кўпгина қалқонсимон без саратонлари барқарор, микроскопик ва хавфсиз кўринишда бўлади. Қалқонсимон без саратони билан оғриган беморларни даволаш имкониятлари, шу жумладан, яқинда АҚШ да озик-овқат ва фармацевтика идораси томонидан тасдиқланган даволаш усуллари, касалланишнинг кўпайишига қарамай, ушбу хавфли касалликдан ўлим даражасини паст даражада ушлаб турилмоқда. Ушбу даволаш усуллариининг барчаси қалқонсимон без саратони билан касалланишларнинг сўнги вақтда ўсишига қарамай, ўлим даражасини паст даражада ушлаб туришга ёрдам бермоқда. Қалқонсимон без муҳим эндокрин безлардан бири бўлиб, трахеянинг олдинги ва пастки қисмида жойлашган. У икки қанотсимон бўлақдан ва уларни боғлаб турадиган бўйинча – истмусдан иборат, одатда физикал текширувда тери орқали пайпаслаб бўлмайди. Қалқонсимон без юрак уришини, қон босимини, тана хароратини ва базал метоболизм тезлигини назорат қилувчи

гормонларни ишлаб чиқариш учун йод элементидан фойдаланади. Сўнги 3 ўн йилликда қалқонсимон без саратони ташхиси қўйилган одамлар сони кескин ошди (1). Миллий Саратон институтининг кузатув, эпидемиология ва якуний натижалар дастурига кўра, 2011 йилда АҚШ да 500,000 дан ортиқ одам қалқонсимон без саратони билан касалланганлиги аниқланган (2). Америка саратон жамияти 62,000 дан ортиқ касалланишни прогноз қайд қилган. 2015 йилда АҚШ да қалқонсимон без саратонининг янги ҳолатлари ва 1,900 дан ортиқ ўлим ҳолатлар аниқланган (3). Миллий саратон институтининг ҳисоботларига асосланиб, сўнги 10 йил ичида қалқонсимон без саратони касалланиш хар йили ўртача 5,5% га ва ўлим даражаси 2002-2011 йилларда хар йили 0,8% га ошган(2). Сўнги пайтларда қалқонсимон без саратонининг янги ҳолатлари сони хар йили 100,000 эрак ва аёлга 12,9 ни ташкил қилади ва бу билан боғлиқ ўлимлар сони хар йили 100,000 эркак ва аёлга 0,5 ни ташкил қилади (2). Шундай бўлса-да, қалқонсимон без саратони учун умр бўйи хавф тахминан 1,1% ва 5 йиллик омон қолиш даражаси 97,8% га кўтарилди, чунки деярли 70% ҳолатларда саратон безни ўзида аниқланилган ва эрта босқичда босқичда даволаш тадбирлари ўтказилган (2). Қалқонсимон без саратони билан касалланишнинг кўпайиши ултратовуш, компьютер томография, магнит-резонанс томография ва бир фотонли эмиссион томография каби тадқиқотларнинг кенг қўлланилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин, улар тасодифан қалқонсимон



бездаги тугунларни аниқлайди (4). Ушбу мақола қалқонсимон без тугунлари ва қиёсланувчи қалқонсимон без саратони (папилляр, фолликуляр саратон) учун қўлланиладиган диагностика ва даволаш усулларига қаратилаган бўлиб, улар қалқонсимон без саратонининг деярли 90% ни ташкил қилади, ва касалланишнинг ортиши деярли бутунлай папилляр қалқонсимон безнинг кўпайиши билан боғлиқ бўлади (5).

Қалқонсимон без тугунлари

Қалқонсимон без тугунлари умумий популяцияда жуда кенг тарқалган ва уларнинг аксарияти яхши сифатли тугунлардир(4). Қалқонсимон без тугуни – бўйин олидинги худудида жойлашган қалқонсимон бездаги хужайралар (бўлак) ўсиши билан боғлиқ бўлади. Радиологик жихатдан улар қалқонсимон безнинг атрофидаги паренхимадан ажралиб турадиган хосилалардир. Хисоб-китобларга кўра, дунё ахолисининг 3-7% киши бўйни пайпаслаганда тугунлар аниқланади, агар ултратовуш текширувлари ўтказилса, бу кўрсаткич 70% дан ортиши мумкин (6). Палпациядан катъий назар, аниқланган қалқонсимон без тугунларининг тахминан 5% хавфлидир, уларда хавафлилик даражаси 33% гача ортади, ОФЭКТ текшируви натижасида аниқланилган яхши сифатли тугунлар бундан мустаснодир (5,7). Шундай қилиб, янги аниқланилган қалқонсимон без тугунлари клиник ахамиятга эга, чунки қалқонсимон без саратонини истисно қилиш лозим. Одатда, агар хавфли ўсмага шубха қилинадиган бошқа омиллар бўлмаса фақат катталиги 1см дан катта бўлган тугунларга эътибор

қаратилади. Тегишли хавф омиллари орасида бош ва бўйин сохаларига нурланиш қабул қилинганлиги, қалқонсимон без саратони ёки қалқонсимон без тугунли касалликларига оид ирсий мойиллик, шубхали ултратовуш текшируви натижалари, лимфаденопатия, тугунли бўқоқ, аёл жинси киради (1,5). Қалқонсимон без саратони аёлларда эркактаринингига қараганда кўпроқ учрайди, тахминан 3:1 нисбатда, ва бошқа популяцияларда оқ танли, тинч океани атрофи мамлакатларда кўпроқ тарқалган (2,8). Қалқонсимон без саратони хар қандай ёш гуруҳида пайдо бўлиши мумкин, аммо кўпроқ 34-54 бўлган катта ёшидаги беморларда кўпроқ учрайди (2). Қалқонсимон без тугунлари билан бир қаторда, қалқонсимон без саратонининг аломатлари орасида бўйиннинг олд қисмида оғриқсиз шиш, ютиш ва нафас олиш қийинлиги, овознинг хирриллашуви ва бошқалар киради.

Асосий ютуқлар:

- эндокрин тизимнинг энг кенг тарқалган хавфли саратони - бу қалқонсимон без саратони сўнги йилларда кўпаймоқда, бунинг сабаби тасвирий тадқиқотларнинг кенг қўлланилишидир.
- қалқонсимон безнинг энг кенг тарқалган тури ва нисбатан хавфлилик даражаси юқори бўлмаган тури бу (70-80%) папилляр саратондир.
- қалқонсимон без саратони учун 5 йиллик омон қолиш даражаси эрта ташхис ва такомиллашган даволаш туфайли 97,8% ни ташкил қилади.
- даволаш усуллари саратон босқичи ва турига қараб фарқ қилади,

жаррохлик (тиреоидэктомия), радиофаол йод, тирозинкиназа ингибиторлари ва ташқи нурланишни ўз ичига олади.

➤ жаррохлик қиёсланувчи қалқонсимон без саратони учун биринчи даражали даволаш усули бўлиб хисобланади, умумий тиреоидэктомия омон қолиш даражасини ошириш ва қайталанишни олдини олиш учун ўтказилади.

➤ молекуляр мақсадли ривожланган терапия тиреоид метастатик саратон учун сорафениб, вандетаниб ва кабозантинибни ўз ичига олувчи даволаш усули қалқонсимон без саратонини ривожланишини назорат қилади ва прогрессив омон қолишни узайтиради.

Ташхислаш тадбирлари

Хар қандай янги аниқланилган қалқонсимон без тугунларини текшириш учун қон зардобдаги ТТГ даражасини аниқлашдан бошлаш лозим (5). ТТГ гипофизнинг олдинги қисмидан ишлаб чиқарилади ва қалқонсимон без гормонларини керакли миқдорда ишлаб чиқарилиши учун сигнал беради. Қалқонсимон без гормонлари даражаси паст бўлса, ТТГ миқдори сезиларли тарзда кўтарилади ва аксинча. Шундай қилиб, ТТГ даражасини ўлчаш функционал ва функционал бўлмаган тугунларни фарлаш имконини беради. Бу муҳим хусусиятдир, чунки гиперфункцияли тугунлар камдан-кам холатларда хавфли бўлиб хисобланади.

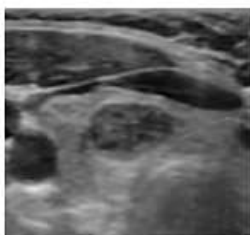
1-расм: ултратовуш текширувидаги яхши сифатли тугунлар.



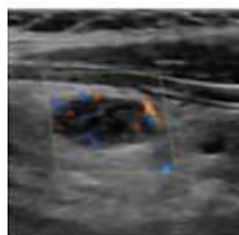
Узел 1



Узел 2



Узел 3а



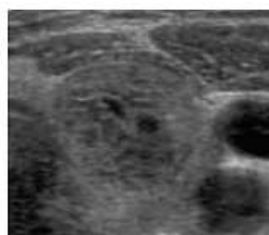
Узел 3б



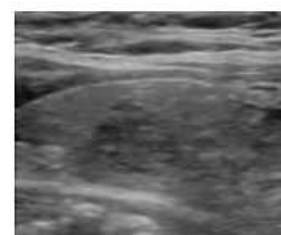
Узел 4



Узел 5

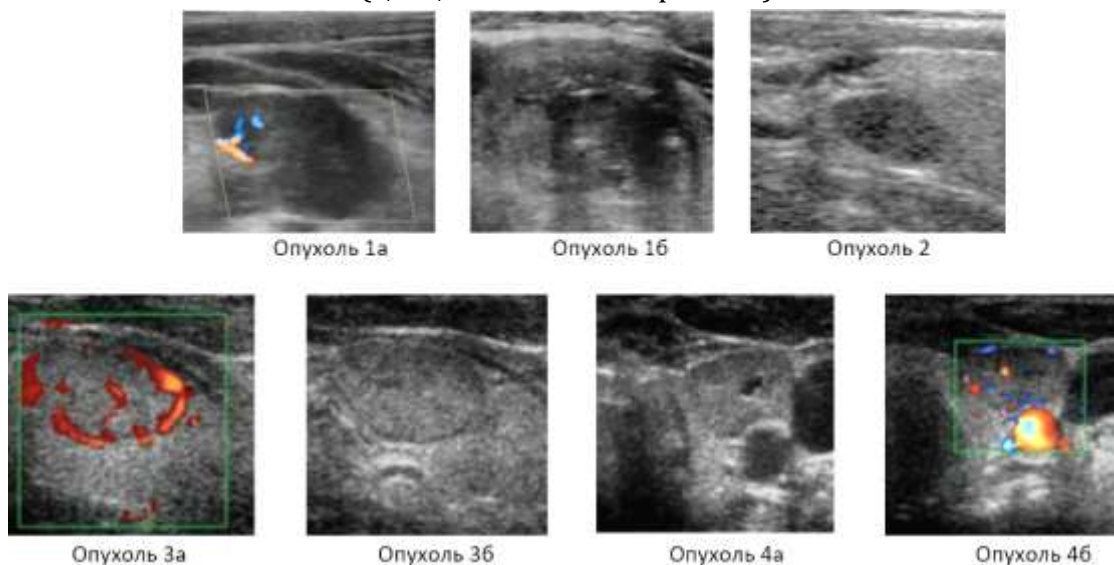


Узел 6



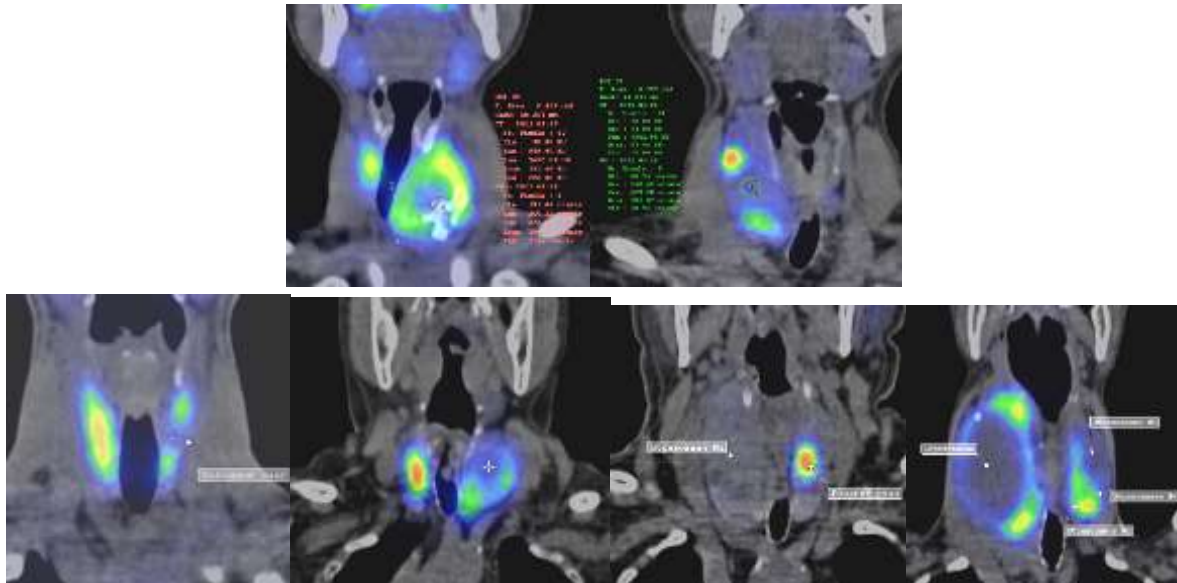
Узел 7

2-расм: ултратовуш текширувидаги ёмон сифатли тугунлар (қалқонсимон без саратони).



Аммо, ТТГ аксинча субнормал бўлса, бу холат гиперфаол безни кўрсатса, тугуннинг ўзи гиперфункцияли (иссиқ), изофункцияли (илиқ) ва гипофункцияли (совуқ) эканлиги аниқлаш учун ОФЭКТ-КТ (қалқонсимон без ва унинг тугунларини функциясини аниқлаш) текшируви атрофдаги тўқималар билан солиштирган холатларда амалга оширилиш лозим. Агар тугун “иссиқ” бўлса, цитологик текширув ўтказиш шарт эмас, аммо Грейвс касаллиги ва бошқа сабабларни истисно қилиш учун қўшимча бахолаш талаб қилинади. Гипофункционал тугунлар ингичка игнали аспирцион биопсия (ИИАБ) ва цитологик тахлиллар ўтказишни талаб қилади. Бироқ, агар ТТГ нормал ёки юқори бўлса, хатто меъёрнинг юқори чегарасида бўлса ҳам, ИИАБ тавсия этилади, чунки гипофункционал тугунлар ва кенг тарқалган аутоиммун тиреодит касаллиги бўлган Хашимото тиреодити билан таъсирланган безларда ҳам хавфлилик даражаси

юқори бўлади (5). ТТГ ни текшириш билан биргаликда тугунлар мавжудлигини тасдиқлаш ва шубхали хусусиятларни аниқлаш учун ултратовуш текшируви (УТТ) ўтказиш лозим (5). Бироқ УТТ нинг камчилиги шундан иборатки, бу усул операторга боғлиқ бўлади ва иккинчидан, қалқонсимон без туш орти, жағ ости шакллари яхши ифода эта олмайди. Папилляр саратонида УТТ да микрокалцификациялар кузатилса, фолликуляр саратонда эса кузатилмайди. Бундан ташқари баъзи сонографик хусусиятлар хавфсиз тугунларни башорат қилади, масалан, соф кистали тугунлар ва 50% дан юқори губка кўринишидаги тугунлар (бир неча микроскопик компонентларнинг йиғилиши). Шуниси эътиборга лойиқки, қалқонсимон без саратонининг дастлабки тахис қилиш учун тиреоглобулин ва калцитонин миқдорини мунтазам ўлчаш тавсия этилмайди.

4-расм: қалқонсимон без саратонида ОФЭКТ-КТ текшируви**Ингичка игнали аспирацион биопсия**

Агар дастлабки текширувлар шубхали сонографик хусусиятга эга бўлган функционал бўлмаган тугунларни таърифлаган бўлса, бундай холатларда ИИАБ ўтказиш лозим бўлади, чунки у тугунларни баҳолашнинг энг аниқ, тежамкор ва энг яхши диагностика усули бўлтиб хисобланади (5,10). ИИАБ палпация ёки ултратовуш ёрдамида амалга оширилиши мумкин, бироқ ултратовуш назорати остидаги ИИАБ аниқроқ натижа беради, айниқса тугунлар кистали таркибий тузилмаларга эга бўлганда, бўйиннинг ён ва орқа қисмларида жойлашган бўлса. Ултратовуш остида бажарилган ИИАБ ноаниқ натижали цитологик тахлиллар натижасида юзага келиши мумкин бўлган такрорий ИИАБ сонини камайтиради (5,10). Ултратовуш назорати остида бажариладиган ИИАБ мақсади – камида 6 фолликулр хужайра гурухини олишдир, цитологик баҳолаш учун уларнинг хар бири камида 2 хил аспиридан 10-15 хил хужайрадан

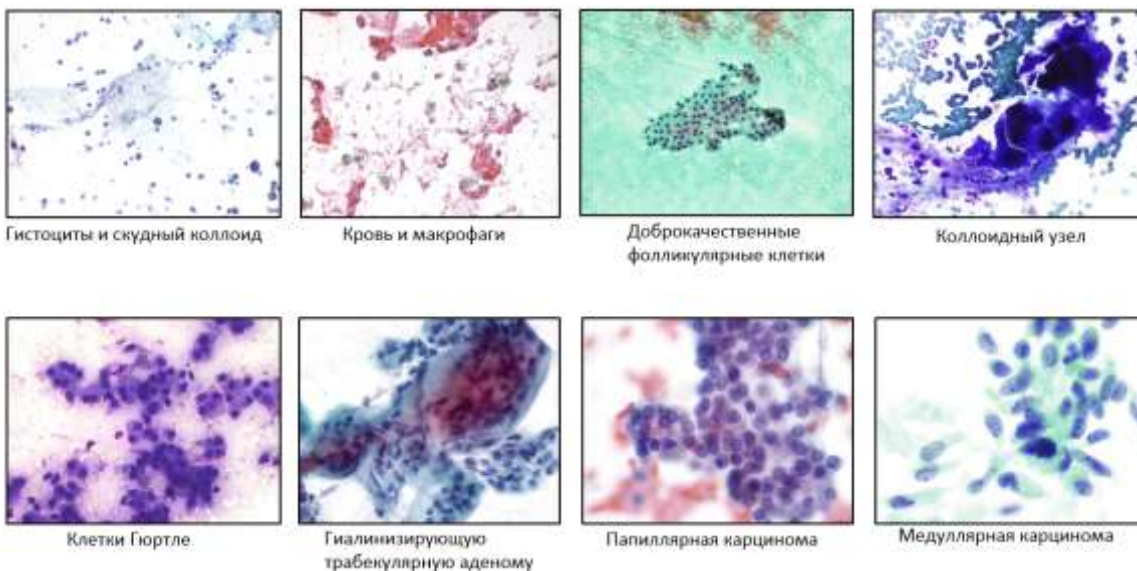
иборат бўлади (5). Умуман олганда, субсантиметрли (1см гача) тугунлар учун мунтазам ИИАБ тавсия этилмайди, уларнинг сонографик кўриниши, аввал айтиб ўтилганидек шубхали бўлмаса. Бундай холда, ултратовуш ёрдамида латерал ва марказий бўйин лимфа тугунларини қўшимча баҳолаш керак бўлади (5). Агар нормал бўлмаган лимфа тугунлар аниқланилса, лимфа тугунларидан ИИАБ ўтказилиши лозим. Субсантиметрли тугунлардан ИИАБ ўтказмасликни иккинчи сабаби – нурланиш таъсири, қалқонсимон без саратони билан оғриган, қалқонсимон без саратони учун гемитиреоидэктомия ўтказилган, ва унга шубха бўлган беморлар гурухидир (5). ИИАБ ўтказишда энг яхши намуна олиш учун баъзи анатомик хусусиятларни хисобга олиш керак. Аралаш киста-қаттиқ тугунлар компоненти ичида биопсия қилиниши лозим, ва агар беморларда киста бўлса, уни дренажи ўтказилади (5). Ўлчами >1 см бўлган 2 ва ундан ортиқ тугунлардан иборат бўлган кўп



тугунли безда шубхали сонографик белгилар бўлса, унда биопсия ўтказилиши шарт бўлади (5). Бироқ, агар тугунларнинг ҳеч бири шубхали бўлмаса, фақат энг катта тугун аспирация қилинади, қолгани эса кетма-кет ултратовуш текшируви ёрдамида назоратга олинади (5). Агар қон зардобидаги ТТГ даражаси пастлиги натижасида ядровий сканерлаш ўтказиладиган бўлса, шубхали сонографик хусусиятларга эга бўлганларга устунлик берилиб, гипофункцияли тугунларда ИИАБ ўтказилиши лозим. Шунинг учун умумий қоида – энг кам функционал ва энг кўп шубхали хусусиятларга эга бўлган тугунни ёки агар яхши кўринса, энг катта тугуни танлаш лозим (5). ИИАБ хавфли натижалар, шубхали (50-

75% хавф), ноаниқ ёки шубхали неоплазма (20% -30% хавф), номаълум ахамиятга эга фолликуляр натижа (5% -10% хавф), ва яхши сифатли бўлиш мумкин (5). Диагностикада цитологик натижаларга жавоб бермайдиган намуналар юзага келади, бу камида бта фолликуляр хужайралар гуруҳини талаб қилади, уларнинг ҳар бирида 2 хил тугун аспиратидан 10-15 гача хужайраларни ўз ичига олади. Бундай ҳолатда ултратовуш текшируви остида бажарилган ИИАБ ни такрорлаш лозим (5). Шу билан бирга, тугунларнинг 7% хавфли бўлиши мумкин бўлган диагностикада эса хавфсиз натижаларни беришда давом этиши мумкин, шунинг учун бу тугунларни ултратовуш ёки жаррохлик усули билан кузатиб борилади (5).

3-расм: қалқонсимон без тугунларининг цитологик текширув натижалари



Жаррохлик усули кўпроқ қаттиқ тугунларда бажарилади. Ноаниқ цитология (фолликуляр ёки гюртле хужайрали неоплазия) 15-30% гача хавфлилик даражасига эга бўлади, демак молекуляр маркерладан

фойдаланиш тўғри тактика яратиш учун манбаа бўлб хизмат қилади (5). Америка қалқонсимон без ассоциацияси бўйича қалқонсимон без ноаниқ солитар тугунли беморларда лобэктомия ва > 4см бўлган катта



ўсмаларда тотал тиреоидэктомиа тавсия этилади (5). Агар регионар ёки олис метастазлар бўлмаса, цитология натижасига кўра, лобэктомиа ёки тотал тиреоидэктомиа бажарилиши мумкин. Умумий қилиб шуни айтиш мумкинки, агар тугун цитологияси хавфсиз натижада бўлса, шошилиш текширув ёки даволаш талаб этилмайди, балки ривожланишини кузатиш, 6-18 ойда ултратовуш текширувлари ўтказиб турилади. Тугун хажмини 50% дан ортиқ ўзгариши ёки камида 2 ўлчамда 20% дан ортиқ бўлса, яъни қаттиқ тугунларда минимал ўсиш 2мм бўлса, такрорий ИИАБ ўтказилиши мумкин(5).

Қалқонсимон без саратони ва унинг босқичлари

Қалқонсимон без саратони гистологик тури ИИАБ орқали аниқланади ва 4 турга бўлинади: қалқонсимон без саратонининг тахминан 70-80% папилляр қалқонсимон без саратони ташкил қилади (5,8). Папилляр қалқонсимон без саратони нисбатан кам агрессив бўлган тури бўлиб ҳисобланади, чунки у секин ўсишга ва кам метастазлар беришга мойилдир (5,8). У аденокарцинома ўчоқларини ташкил қилувчи кўп фокал папилляр ва фолликуляр элементлардан иборат (8). Фолликуляр карцинома қалқонсимон без саратонининг тахминан 14% ташкил қилади, папилляр карциномага қараганда агрессив бўлиб, йод танқислиги билан боғлиқ бўлиши мумкин (5). Гюртле-хужайрали карцинома фолликуляр карциноманинг бир варианты бўлиб, фолликуляр карцинома билан бир хил даволанади. Медуляр қалқонсимон без карциномаси, қалқонсимон безда мавжуд бўлган фолликуляр бўлмаган

хужайралардан ривожланади, қалқонсимон без саратонининг 3% ташкил қилади, бир неча эндокрин неоплазиялар билан боғлиқ бўлади (2). Медуляр карцинома кўп миқдорда калцитонин ишлаб чиқаради, бу эса унинг асосий кўрсаткичларидан бўлиб ҳисобланади (5). Қалқонсимон безнинг анапластик карциномаси без саратонининг тахминан 2% ташкил қилади ва қалқонсимон без саратонининг энг хавfli шакли бўлиб ҳисобланади, чунки регионар лимфа тугунларга ва узоқ жойларга метастазлар беради (11). Қалқонсимон безнинг бошқа хавfli ўсмалари, масалан лимфома, ва юқорида санаб ўтилагн 4 хил саратон ҳамма қалқонсимон без ўсмаларини ташкил қилади. Клиник жихатдан қалқонсимон без саратони 2 тоифага бўлинади: (1) қиёсланувчи, шу жумладан папилляр ва фолликуляр ўсмалар ва (2) кам қиёсланувчи, шу жумладан медуляр ва анапластик ўсмалар. Қалқонсимон без саратони ташхиси қўйилгандан сўнг, жаррохлик амалиётидан олдин даврда тасвирлаш тадбирларини ўтказиш муҳим бўлиб ҳисобланади, чунки бу касалликнинг прогнози ва даволаш курсини тўғри ташкил қилишга таъсир қилиш мумкин. Қиёсланувчи қалқонсимон без саратони билан оғриган беморлар 50% бирламчи ўсманинг хажмидан қатъий назар регионар лимфа тугунлар шикастланади (5). Шундай қилиб, контралатерал ва цервикал лимфа тугунларни аниқлаш учун жаррохлик амалиётидан олдин бўйин ултратовуш текшируви ўтказилади, бу мумкин бўлган метастазларни аниқлашга ёрдам беради, аммо бўйин ултратовуш



текшируви жаррохлик пайтида топилган лимфа тугунларни 50% ни аниқлайди (5). Лимфа тугунларида метастазлар борлигини аниқлаш учун ултратовуш текшируви ёрдамида ИИАБ ўтказилиб, унда тиреоглобулин миқдори текширилади (5). Кейинчали бу кўрсаткичлар саратон даражасини аниқлаш учун қўлланилади. Америка Саратон Қўмитаси (АСҚ) қалқонсимон

без саратони босқичларини тумор (ўсма), нодулус (лимфа тугун) ва метастаз (олис) – TNM тизими бўйича таснифлади (8). АСҚ TNM таснифи тизими онлайн (AJCC веб-сайтида) мавжуд (8). Бундан ташқари, қалқонсимон без саратони TNM таснифида ўсма турига асосланган I дан IV гача бўлган босқичларни ўз ичига олади (1-жадвал).

1-жадвал:

Ўсимта тури бўйича қалқонсимон без саратонининг TNM босқичлари
45 ёшгача бўлган беморларда папилляр ва фолликуляр саратон
I босқич: қалқонсимон безда жойлашган папилляр карцинома II босқич: қалқонсимон бездан ташқарига тарқалган папилляр карцинома
≥45 ёшдаги беморларда папилляр ва фолликуляр саратон
I босқич: қалқонсимон безда жойлашган папилляр карцинома II босқич: >2 см, лекин ≤4 см қалқонсимон без билан чегараланган ўсма III босқич: 4 см дан катта ва қалқонсимон без билан чегараланган ёки минимал экстратиреоид тарқалган ёки регионар претрахеал, паратрахеал ёки периларингеал зарарланган лимфа тугунлар билан чегараланган ўсма IV босқич: қалқонсимон без капсуласидан ташқари бўйиннинг юмшоқ тўқималарига ўсган, бўйин лимфа тугунлари ёки ёки бошқа аъзоларда метастазлар: ўпка, суяк.
Медулляр қалқонсимон без саратони
0- босқич: провокацион биокимёвий тахлиллар томонидан аниқланилган клиник яширин ўсма I босқич: ўсма <2 см II босқич: ўсма > 2 см ≤4 см лекин метастазлар йўқ ёки қалқонсимон бездан минимал ташқарига чиқган >4 см. III босқич: претрахеал, паратрахеал ёки периларингеал лимфа тугунлари билан чегараланган метастазлар билан хар қандай ўлчамдаги ўсма IVA босқич: лимфа тугунлари метастазлари ёки уларсиз, ўртача агрессивликдаги (T4a учун) ўсма, лекин олис метастазларсиз IVB босқич: лимфа тугунлари метастазлари ёки уларсиз, кучли агрессивликдаги ўсма, лекин олис метастазларсиз IVC босқич: олис метастазларсиз
Анапластик қалқонсимон без саратони



Хамма беморлар IV босқичга киритилади

TNM ўсма, лимфа тугун, метастазни кўрсатади

Манба: Миллий саратон институти. Қалқонсимон без саратонини даволаш: қалқонсимон без саратони босқичи хақида маълумот www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/thyroid/HealthProfessional/page3

Даволаш тадбирлари

Қалқонсимон без саратонини даволаш усулларига жарроҳлик, радиофаол йод (I-131) терапияси ва тирозин киназ ингибиторлари билан молекуляр мақсадли даволаш усуллари киради. Саратон турига ва босқичига қараб стандарт даволаш имкониятлари фарқ қилади. Қалқонсимон безни даволаш усуллари турли онкология марказларида турли хил кўрсатмалар мавжуд. 2-жадвалда Халқаро Саратон Институти (ХСИ) томонидан тавсия этилган стандарт даволаш усуллари санаб ўтади. ХСИ тавсиялари саратон турига қараб турлича бўлади ва ушбу сайтда

www.nccn.org/patients/guidelines/cancer.s.aspx тақдим этилади.

Жарроҳлик амалиёти

Бирламчи ўсмалар учун жарроҳлик йўли билан даволаш вариантларига қуйидагилар киради: гемитироидэктомия, истмусэктомия ёки лобэктомия; субтотал тироидэктомия (такрорий ларингеал нервга ўсиш бўлса, ва <1 г атрофида қалқонсимон тўқималарни қолдирилади); тотал тироидэктомия (барча кўзга кўринадиган қалқонсимон без тўқималарни олиб ташлаш) (5). Умуман олганда, қалқонсимон без саратонини даволаш учун умумий ёки қисман тироидэктомия тавсия этилади, унда бирламчи ўсма ўлчами 1,0-2,0 см

гача бўлади (12). Субтотал лобэктомия ва бир томонлама лобэктомия тавсия этилиш мумкин, лекин қалқонсимон без саратонига чалинган беморларни даволаш учун ноўрин деб ҳисобланади; бунинг ўрнига энди экстракапсуляр диссекция тавсия этилади (12,13). Қалқонсимон без саратонининг мултифокал тарқалишининг юқори фоизи (42,7%) туфайли қалқонсимон безни бутунлай олиб ташлаш хавфлилик ва қайталаниш эҳтимолини камайтиради (14). Шунингдек, ҳажми ва экстракапсуляр инфильтрацияга асосланган саратон тўғри хавф гуруҳини баҳолаш учун имкон беради (14). Тироидэктомия ҳам тавсия этилади, чунки 5% қалқонсимон без саратонини қайталанишининг 10% контралатерал қалқонсимон без бўлагидан учрайди (12). Қон томирларни гемостатик ёпиш мосламаси ва нерв томирлар мониторинги каби тотал тироидэктомия учун ишлатиладиган асбобларнинг янги технологик имкониятлари жарроҳлик амалиётини хавфсизлигини ва саратон мавжуд бўлган беморларда тўқималарни олиб ташлаш самарадорлигини оширди (15). Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, дастлабки лобэктомия пайтида экспресс гистология ўтказиш саратон касаллиги учун шубҳали бўлган тугунлар учун дастлабки умумий тироидэктомиянинг иқтисодий самарадорлигини кўрсатади (6,16). Лимфа тугунларда метастазлар



папилляр саратонга чалинган беморларнинг 20% дан 90% гача бўлиши мумкинлиги сабабли, жаррохлик пайтида марказий лимфа тугунлар гурухига эътибор бериш ва уларни олиб ташлаш тавсия этилади (5). Бу жараён Т3 ёки Т4 ўсмалар гурухи учун тавсия этилади (5). Кичик Т1 ёки Т2 инвазив бўлмаган ўсмалар учун профилактик диссекция тавсия этилмайди (5). Бугунги кунда тиреоидэктомия асосан амбулатор равишда ўтказиладиган жаррохлик амалиёти сифатида амалга оширилади (17). Агар беморларда юрак ва/ёки

нафас олиш тизими касалликлари, диализга боғлиқ буйрак етишмовчилиги, антикоагулянт терапия, обструктив уйқу апноэси, ақлий заифлик, ҳомиладорлик, бир томонлама овоз бойлами фалажи, тиротоксикоз ва морбид семизлик аниқланилса, амбулатор тиреоидэктомия амалиёти ўтказилмайди (18). Амбулатория операцияси натижалари учун оила ёки дўстларнинг кўмаги ва ҳиссий барқарорлик каби бошқа омиллар муҳимдир.

2-жадвал:

Қалқонсимон саратон учун ХСИ (халқаро саратон институти) даволаш тавсиялари
1 ва 2 босқич папилляр ва фолликуляр қалқонсимон без саратони
<ul style="list-style-type: none">• Тотал тиреоидэктомия (ўсма ≥ 1 см)• Лобэктомия (ўсма < 1 см)
3 босқич папилляр ва фолликуляр қалқонсимон без саратони
<ul style="list-style-type: none">• Тотал тиреоидэктомия ва шикастланган лимфа тугунларни олиб ташлаш• Тотал тиреоидэктомиядан кейин қолдиқ тўқима I-131 ни қамраб олса, радионуклид терапия ўтказилади• Қолдиқ тўқима I-131 ни қамраб олмаса, ташқи нурланиш ўтказилади
4 босқич папилляр ва фолликуляр қалқонсимон без саратони
0- босқич: провокацион биокимёвий тахлиллар томонидан аниқланилган клиник яширин ўсма I босқич: ўсма < 2 см II босқич: ўсма > 2 см ≤ 4 см лекин метастазлар йўқ ёки қалқонсимон бездан минимал ташқарига чиқган > 4 см. III босқич: претрахеал, паратрахеал ёки периларингеал лимфа тугунлари билан чегараланган метастазлар билан ҳар қандай ўлчамдаги ўсма IVA босқич: лимфа тугунлари метастазлари ёки уларсиз, ўртача агрессивликдаги (T4a учун), ўсма, лекин олис метастазларсиз IVB босқич: лимфа тугунлари метастазлари ёки уларсиз, кучли агрессивликдаги ўсма, лекин олис метастазларсиз IVC босқич: олис метастазларсиз



Анапластик қалқонсимон без саратони

Хамма беморлар IV босқичга киритилади

TNM ўсма, лимфа тугун, метастазни кўрсатади

Манба: Миллий саратон институти. Қалқонсимон без саратонини даволаш: қалқонсимон без саратони босқичи ҳақида маълумот www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/thyroid/HealthProfessional/page3

Тиреоидэктомия қилинган 5121 беморларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, касалланиш ва қайталаниш кўрсаткичи жуда паст бўлиб, операциядан кейинги 0,92% беморларда ва операциядан кейинги 30 кун ичида 2,17% беморларда қайталаниш кузатилган (17). Шунга қарамай, ҳар қандай муолажа бўлгани каби асорталар пайдо бўлиши мумкин. Тиреоидэктомиядан кейинги 2 та энг кўп учрайдиган асоратлар бу гипокалцемия (20%-30%) ва хиқилдок нервнинг (5%-11%) шикастланишидир (19). Операциядан кейинги гипокалцемия хавфи бир неча омиллар билан ортади, шу жумладан юқори паратиреоид безларининг веноз дренажи, паратиреоид безларининг жойлашиши ва уларни аниқлашда қийинчилик, катта тугунлар мавжудлиги, Грейвс касаллиги, қалқонсимон без саратонида лимфа тугунларини шикастланиши ва бўйиндаги анатомик структуралари томон ўсганлиги, шунингдек, ёш ва аёл жинси (19). Яна бир асорат бу – жаррохлик амалиёти пайтида ва кейин қон кетиш бўлиб, қалқонсимон безнинг катталиги ва ҳажми билан боғлиқ бўлади (19). Бир томонлама лобэктомия умумий тиреоидэктомияга қараганда кичикроқ оператив майдонни ўз ичига олади. Гематомалар беморларнинг

тахминан 1 фоизда учрайди, воқеалар операциядан кейинги дастлабки 6 соат ичида содир бўлади (19). Гематоманинг дастлабки белгиларига бўйин олд соҳасида шиш, сиқилиш ҳисси ва терининг бинафша ранг ўзгариши киради. Гематоманинг кечки белгиларига нафаснинг стридор тарзида ўзгариши ва безовталаниш киради (18,19). Бундай асоратларнинг олдини олиш қийин бўлса-да, уларни камайтириш мумкин. Операциядан кейинги гипокалцемия билан азият чекишни олдини учун операциядан 1 ҳафта олдин калций ва Д витаминни қабул қилиш орқали камайтириш мумкин ва ушбу муолажа операциядан кейин яна 2 ҳафта давом этади (19). Калций ва паратгормон миқдори операциядан кейин 6 ва 24 соат орасида текширилади (20). Паратгормон даражаси паст бўлган беморларда калцийнинг сурилишини ошириш учун калцитриол ҳам кўшилади (19). Қайтувчи хиқилдок нервни шикастланишини олдини олиш операциядан олдинги ва операция пайтидаги чораларга боғлиқ. Операциядан олдин беморларни олдиндан мавжуд бўлган ларингеал дисфункциялар учун текшириш керак. Интраоператив равишда нервни эҳтиёткорлик билан ажратиш, нервни кузатиш ва гемостатик техникани тўғри



танлаш муҳимдир (19). Нервларни кузатишда нервни сақлаб қолиш бўйича аниқ далиллар мавжуд бўлмаса-да, тиреоидэктомия операцияси (19) охирида нервни функционал яхлитлигини тасдиқлаши мумкин. Операция пайтидаги қон кетишини камайтирадиган гемостатик усулларга ултратовушли диссекция ва электротермик биполяр томирларни муҳрлаш тизимлари каби янги энергия мосламалари киради. Умумий тиреоидэктомия амалиёти бажарилган 217 бемор иштирок этган тадқиқотда, факат йод 131 терапияси ўтказилмаган 2,3% беморларда асоратлар кузатилмади (21). Умумий тироидэктомия амалиёти ўтказилган 43,227 беморлар ва лобектомия амалиёти ўтказилган 8,946 беморлар иштирок этган тадқиқотда 1 см дан катта бўлган ўсмаларда, лобектомия гуруҳида қайталаниш ва ўлим хавфи 15% ва 31% натижани кўрсатди ($P=0,04$), умумий тироидэктомия когортасида ($p = .009$).

Радиоактив йод абляцияси ва даволаш

I-131 изотоп 1946 йилдан бери қалқонсимон без саратонини даволашда муҳим рол ўйнади (23). Қалқонсимон безни тўлиқ абляция қилиш ва операциядан кейин мумкин бўлган қолдиқ саратон тўқимасини йўқ қилиш учун тироидэктомия билан мувофиқлаштиришда фойдаланилади (23-25). I-131 қалқонсимон без хужайраларига натрий йод ташувчилар орқали кириб, қисқа тўлқинли бета нурларини чиқаради, хужайраларнинг ўткир некрозига олиб келади. Жарроҳликдан кейин биринчи марта қўлланилганда, у абляция деб аталади,

кейинги қолдиқ тўқималар учун эса даволаш (23,26) деб аталади. Қолдиқ тўқималарни олиб ташлаш релапс потенциалини камайтиришга, шунингдек метастатик ёки қолдиқ касалликларни аниқлашни осонлаштирадиган кейинги диагностик тестларнинг (масалан, бутун тана синтиграфияси ва тироглобулин даражаси) сезгирлигини оширишга хизмат қилади (23). Бу айниқса, қиёсланувчи қалқонсимон без саратони учун фойдалидир, чунки улар қалқонсимон без саратонининг кўпгина қисмини ташкил қилади ва 10 йиллик умр даражаси 90-95% ни ташкил қилади. Ушбу омон қолиш даражаси узоқ муддатли кузатув ва қайталаниш учун синов зарурлигини кўрсатади (24,27). I-131 асосан ёрдамчи терапия сифатида ишлатилган бўлса-да, I-131 микроскопик ёки метастатик (26) каби жарроҳлик йўли билан тўлиқ резекция қилинмайдиган қалқонсимон без ўсмалари учун асосий даво бўлиб қолмоқда. I-131 терапияси ўтказиш бир нечта омилларни ҳисобга олиш керак. Кўриб чиқилиши керак бўлган биринчи омил -бу операция, чунки жарроҳлик қиёсланувчи саратон касаллигини даволашнинг биринчи усули бўлиб ҳисобланади (26,28). Бундан ташқари, зарарланган тўқималарнинг ҳолатини баҳолаш муҳимдир, чунки I-131 таъсир қилиш учун унинг сезгирлигини аниқлаш керак. Бундай ҳолатни аниқлаш учун бутун танани сканерлаш бажарилади. Ўсманинг жойлашган жойи ва хусусиятларини аниқлаш бу энг керак бўлган омиллардандир, чунки улар I-131 терапияси натижаларига таъсир қилади. Умуман олганда, Америка қалқонсимон без ассоциацияси



яқин ва олис метастазлар мавжуд бўлганда ёки қон томир инвазияси билан агрессив гистологик тахлилларга эга бўлган холатларда I-131 билан радионуклид терапияни тавсия қилади (28). Бошқа холатларда, яъни юқори хавф белгилари бўлмаган <1 см гача бўлган ўсмаларда абляция тавсия этилмайди (26,28).

Тирозинкиназа ингибиторлари

Радиофаол йод терапияси қалқонсимон безнинг қайталанувчи ёки метастатик саратони учун асосий даво усули бўлиб хисобланади, аммо, саратон йодни қабул қилмайдиган беморларда бошқа даволаш усули талаб қилинади. RET, RAF ёки RAS протеинкиназа генларини ўз ичига олган сигнализация йўллари билан боғлиқ кўплаб генетик ўзгаришлар аниқланган, бу тирозинкиназа доменининг фаоллашишига олиб келади (34).

RET/RAS/RAF йўли эпидермал ўсиш омили рецепторлари томонидан фаоллаштирилган каскад билан ўзаро боғлиқ бўлиб, бу томир эндотелиал ўсиш фактори омили VEGF ва уларнинг рецепторлари синтезига олиб келади. Оқсил фаоллигининг кучайиши қалқонсимон без папилляр саратони билан оғриган беморларда энг кўп учрайдиган генетик ўзгаришлар бўлиб, катталарда бу ўсма тахминан 45-70% учрайди (35-37). VEGF ва бошқа ўсиш омилларининг хаддан ташқари кўпайиши кўпинча қалқонсимон без саратонида, айниқса BRAF гени мутациясида учрайди (38). Ушбу йўлларга қарши қаратилган дори воситалари касаллик ривожланишини назорат қилишда муҳим рол ўйнаши мумкин.

Ташқи нур терапияси

Ташқи нур терапияси қалқонсимон без саратонининг жаррохлик амалиёти ўтказилиши мумкин бўлмаган холатларда бажарилади (5). Одатда 45 ёшдан катта бўлган беморларда, экстратиреоидал ўсиш холатларида ва жаррохлик амалиёти пайтида қолдиқ тўқима катта бўлиши эҳтимолли холатларда қўлланилади (5). Шунингдек, I-131 билан терапия муваффақиятсиз бўлган холатларда бажарилади (5).

Беморларни даволашдан кейинги кузатув

ТТГ супрессия терапияси операциядан ва I-131 терапиясидан кейин тавсия этилади, чунки қалқонсимон безнинг дифференциацияланган саратони ТТГ стимуляциясига жавоб берадиган ТТГ рецепторларини ифодалайди (5). Хужайралар натрий йодид симпортерини кўпайтириш ва шу билан хужайра ўсишини ошириш орқали жавоб беради. ТТГ бостиришга левотироксиннинг супрафизиологик дозалари ёрдамида <0,1mU/L гача ёки паст хавфли беморлар учун 0,5mU/L гача бостириш орқали эришиш мумкин (5). Қон зардободаги тироглобулинни ҳар 6-12 ойда бир лабораторияда антитела-ТТГ билан бирга ўлчаш керак, чунки қалқонсимон без саратони билан оғриган беморларнинг 25% бу моддалар ишлаб чиқарилиши бир мунча ортади, бу эса қон зардободаги тироглобулин даражасини нотўғри кўрсатиши мумкин (5). Бўйин соҳасини ултратовуш текшируви қисман тироидектомия қилинган беморларда ва тўқималарнинг ўсишини кузатиш учун I-131 абляциясига шўказилмаган умумий тироидектомия қилинган



беморларда ҳам ўтказилиши керак (5). Касаллик ремиссиясига ўсманинг клиник белгилари, ўсманинг тасвирий натижалари (бутун танани сканерлашда ижобий натижалар олинганда) ва ТТГ стимуляцияси орқали аниқланмайдиган тироглобулин даражаси мавжуд бўлмаганда эришилади (5). Кейинчалик бундай беморларни тироглобулин ва бошқа қалқонсимон без гормонларини текшириб туриш билан кузатиб бориш мумкин (5). Агар беморда юқори хавфли қалқонсимон без саратони бўлса, ТТГ 0,1 дан 0,5mU/L гача 5-10 йил давомида ушлаб турилиши лозим, паст хавфли қалқонсимон без саратони чалинган беморларда ТТГ 0,3 дан 2,01mU/L гача ушлаб турилади (5). Агар беморда тироглобулин ижобий бўлса (>10 нг/мл) ва I-131 билан бутун танани сканерлашда патологик ўчоқлар аниқланилмаса, ПЭТ текшируви ўтказилади (5).

Хулоса

Қалқонсимон без саратони АҚШ даги барча янги саратон холатларининг 3,8%

ташқил қилади. Қалқонсимон без саратонининг прогнози ва даволаш ишлари касалликка ташхис қўйиш пайтида саратон турига ва унинг босқичлари боғлиқ бўлади. Кўпгина қалқонсимон без саратонлари барқарор, микроскопик ва даволашга чидамли бўлиб қолади. Умумий тиреоидэктомия қалқонсимон без саратони билан оғриган беморларда омон қолиш даражасини оширади, қайталаниш даражасини эса пасайтиради. I-131 билан даволаш қалқонсимон без саратонини даволашда ажралмас ёрдамчи ўрин тутди. Сўнги бир неча йил ичида қалқонсимон без саратони билан оғриган беморларни даволаш учун молекуляр мақсадли терапия, масалан тирозинкиназа ингибиторлари бўлиб, лекин улар хали тасдиқланмаган. Ушбу даволаш усуллариининг барчаси қалқонсимон без саратони билан касалланишларнинг сўнги вақтда ўсишига қарамай, ўлим даражасини паст даражада ушлаб туришга ёрдам бермоқда..

References:

1. Quang T. Nguyen, DO, FACP, FACE, FTOS, Eun Joo Lee and Raymond A. Plodkowski, MD «Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer».
2. Kenny Lee, Catherine Anastasopoulou “Thyroid Cancer”.
3. Juan José Díez,2 Carles Zafon,3 and Jaume «Thyroid Cancer: Molecular Aspects and New Therapeutic Strategies».
4. Ashleigh Porter and Deborah J. Wong “Perspectives on the Treatment of Advanced Thyroid Cancer: Approved Therapies, Resistance Mechanisms, and Future Directions”
5. Differentiated thyroid cancer in a Swedish county – long-term results and quality of life Rebecka R. Malterling Department of Surgery, Ryhov Hospital, Jönköping, Sweden.
6. Screening for Thyroid Cancer Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force Jennifer S. Lin, MD, MCR1; Erin J. Aiello Bowles, MPH2; Selvi B. Williams, MD
7. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. Martin Schlumberger & Sophie Leboulleux. Nature Reviews Endocrinology volume 17, pages176–188 (2021).



8. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. S. Filetti. C. Durante. D. Hartl. M.G. Papotti. A. Berruti.
9. Possible delayed diagnosis and treatment of metastatic differentiated thyroid cancer by adopting the 2015 ATA guidelines in European Journal of Endocrinology. Authors: Domenico Albano¹, Francesco Bertagna², Mattia Bonacina¹, Rexhep Durmo
10. Recent Advances in Thyroid Cancer Research. Daniela Grimm.
11. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations Mardiaty Iryani Abdullah^{1,5}, Sarni Mat Junit.
12. Torsten Kuwert† & Daniela Schmidt - SPECT/CT in differentiated thyroid carcinoma – 2010.
13. Anca M. Avram - Preablation 131-I Scans With SPECT/CT Contribute to Thyroid Cancer Risk Stratification and 131-I Therapy Planning – 2015.
14. Szabina Szujo - The impact of post-radioiodine therapy SPECT/CT on early risk stratification in differentiated thyroid cancer; a bi-institutional study – 2017.
15. JULIA V. MALAMITSI - I-131 Postablation SPECT/CT Predicts Relapse of Papillary Thyroid Carcinoma more Accurately than Whole Body Scan – 2019.
16. Tara D Barwick - Role of SPECT/CT in differentiated thyroid cancer 2012.
1. Hyun Joo Kim, MD - Novel Application of Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography to Predict Early Response to Methimazole in Graves' Disease – 2019.
17. Shin Young Jeong, Sang-Woo Lee - Clinical applications of SPECT/CT after first I-131 ablation in patients with differentiated thyroid cancer – 2014.
18. Zeina C. Hannoush - False Positive Findings on I-131 WBS and SPECT/CT in Patients with History of Thyroid Cancer: Case Series – 2017.
19. Vikas Chaudhary, Shahina Bano - Thyroid ultrasound – 2013.
20. Liang, Xiao-Wen - Update on thyroid ultrasound a narrative review from diagnostic criteria to artificial intelligence techniques – 2019.
21. Arun C. Nachiappan - The Thyroid: Review of Imaging Features and Biopsy Techniques with Radiologic-Pathologic Correlation – 2014
22. LaszloHegedüsMD, DMSc - THYROID ULTRASOUND – 2001
23. Elena Moschos - Ultrasound findings of the thyroid gland in children and adolescents – 2022
24. Chiara Floridi - Ultrasound imaging classifications of thyroid nodules for malignancy risk stratification and clinical management: state of the art – 2021.
- Jieun Koh, Eunjung Lee - Diagnosis of thyroid nodules on ultrasonography by a deep convolutional neural network – 2020