

Dr Sanja Medenica
Prof. dr Božo Trbojević

UTICAJ HRONIČNE STIMULACIJE TIREOTROPINOM NA NODOZNO IZMENJENU ŠTITASTU ŽLEZDU

Sažetak: Uvod: Nodозна struma je klinički prepoznatljiva ograničena promena građe štitaste žlezde. FNA je prva linija dijagnostičkih testova kod uvećane štitaste žlezde. TSH je poznat kao tiroidni faktor rasta, ali patogena uloga ovog hormona u tiroidnoj onkogenezi je nerazjašnjena.

Materijal i metode: Retrospektivno je pregledano 637 tiroidnih FNA citoloških izveštaja uzoraka, dobijenih punkcijom pacijenata sa tiroidnom nodoznom bolešću Odeljenja za štitastu žlezdu, Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u periodu od oktobra 2007. do januara 2010. godine. Analiziran je odnos između dijagnostičkih kategorija citopatoloških nalaza i serumske koncentracije TSH. Podaci su statistički testirani Kruskal Wallis testom razlike pomoću kompjuterskog programa SPSS 12.0 softverskog paketa.

Rezultati: Od ukupno 637 pacijenata 3,45% (22/637) je imalo maligni, a 4,87% pacijenta (31/637) neodređeni citopatološki nalaz. 91,52% (583/637) pacijenta je bilo sa benignim nalazom, i samo jedna neuspela punkcija. Prosečna vrednost TSH u grupi pacijenata sa malignom dijagnozom iznosila je $9,83 \pm 17,48$ mmol/l sa medijanom 3,31 mmol/l. U sve tri dijagnostičke kategorije (benigno, maligno i neodređeno) najviše je pacijenata sa referentnim vrednostima TSH, ali postoji relativno veća proporcija, 27,3% (6/22) pacijenata, sa malignim citopatološkim nalazom kod grupe pacijenata sa povišenim vrednostima TSH. Postoji statistički značajna razlika između dijagnostičkih kategorija po grupama vrednosti TSH ($\chi^2=8,136$, $p=0,017$).

Zaključak: Zaključuje se da rizik za razvoj tiroidnog maligniteta raste kod pacijenata sa povišenim serumskim koncentracijama TSH. TSH treba koristiti kao pomoćno dijagnostičko sredstvo u identifikaciji visokorizičnih pacijenata koji zahtevaju dalja ispitivanja i/ili hirurški tretman.

Cilj: Cilj rada je da se analizira veza između povišenih vrednosti TSH i tiroidnog maligniteta kod osoba sa nodozno izmenjenom štitastom žlezdom.

Ključne reči: nodozna struma, tireotropin, aspiracija tankom iglom

Abstract: Introduction: Nodular goiter is clinically recognizable restricted structure changes of the thyroid gland. FNA is the first line diagnostic test for an enlarged thyroid gland. TSH is known as a thyroid growth factor, but the pathogenic role of this hormone in thyroid oncogenesis is unclear.

Objective: The aim of this study is to analyze the relationship between elevated serum TSH concentrations and thyroid malignancies in patients with nodular thyroid goiter.

Material and Methods: We retrospectively reviewed the 637 reports of thyroid FNA cytology of samples obtained by puncture of patients with nodular thyroid goiter, at Department of thyroid gland, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia in the period from October 2007. by January 2010. year. We analyzed the relationship between findings of cytopathological diagnostic categories and serum concentrations of TSH. The data were statistically tested using Kruskal Wallis test of differences using the computer program SPSS 12.0 software package.

Results: Of total 637 patients 3.45% (22/637) had a malignant, and 4.87% patients (31/637) cytopathological indeterminate findings. 91.52% (583/637) patients were with benign findings, and only one puncture failed. The average value of TSH in a group of patients with a diagnosis of malignancy was 9.83 ± 17.48 mmol/l with a median 3.31 mmol/l. In all three diagnostic categories (benign, malignant and unspecified) most patients are with the normal concentrations of serum TSH, but there is a relatively large proportion of 27.3% (6/22) of patients with malignant cytopathological findings in the group of patients with elevated TSH concentration. Statistically significant differences between diagnostic categories by group TSH values ($\chi^2=8.136, p=0.017$).

Conclusion: It is concluded that the risk of developing thyroid malignancy increases in patients with elevated serum TSH concentrations. TSH should be used as an additional diagnostic tool in identifying high-risk patients who require further investigation and / or surgical treatment.

Key words: nodular goiter, thyrotropin, fine needle aspiration

Uvod

Nodozna struma je klinički prepoznatljiva ograničena promena građe štitaste žlezde. Nodozna tiroidna bolest je česta i javlja se u 2–6% slučajeva otkrivenih palpacijom (5% kod žena i oko 1% kod muškaraca koji žive u jod-suficijentnim područjima), čak 19–35% pomoću osjetljivih postupaka kao što je ultrazvuk i na autopsiji u približno 8–65% slučajeva opšte populacije. Prevalenca se linearno povećava godinama, izloženošću radijaciji i deficijenciji joda. Može se javiti endemski

u područjima s deficijencijom joda, kada je prevalenca nodozne bolesti kod dece starosti između 6 i 12 godina više od 5% i sporadično kada je prevalenca manja od 5%. Češći su kod žena, nego kod muškaraca. Tiroidni nodusi mogu biti solitarni, pojedinačni ili multipli, višestruki i mogu biti funkcijski aktivni ili neaktivni. Solitarni tiroidni nodusi postoje u dimenziono i morfološki neizmenjenoj žlezdi, dok dominantni nodus postoji kod difuzne i multinodozne strume (1). U odsustvu tiroidne disfunkcije, autoimune tiroidne bolesti, tireoiditisa i tiroidnog maligniteta, formiraju entitet opisan kao netoksična nodozna struma. Kliničke forme uključuju, pored netoksične nodozne strume, i multinodoznu toksičnu strumu i toksični tiroidni adenom (Plummer-ova bolest).

Najčešći uzroci tiroidne nodozne bolesti su od benignih: koloidni nodus, Hashimoto tiroiditis, obična ili hemoragijska cista, folikularni adenom, subakutni tireoiditis; a od malignih: primarni (porekla folikularnih ćelija–papilarni, folikularni i anaplastični tiroidni karcinom, porekla C-ćelije tiroideje–medularni tiroidni karcinom, kao i limfomi) i sekundarni metastatski karcinomi.

Klinički značaj tiroidne nodozne bolesti pored estetskih izmena, kao što je zadebljanje vrata, lokalnih kompresivnih sindroma i tiroidne disfunkcije, jeste mogućnost razvoja maligniteta u 5% slučajeva. Godišnja incidenca tiroidnog karcinoma je 1–2 na 100.000 ljudi, što čini 90% maligniteta celog endokrinog sistema, 1% svih maligniteta kod ljudi i 0,5% smrtnosti zbog maligniteta (2,3). Značajni anamnestički ili klinički podaci koji ukazuju na potencijalnu malignu prirodu nodusa su: porodična anamneza tiroidnog karcinoma, prethodno zračenje glave i vrata i/ili celog tela, brz rast nodusa, tvrd i čvrst nodus, promuklost ili paraliza glasnica, ipsilateralna cervikalna limfadenopatija i fiksacija nodusa za okolno tkivo.

Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu fizikalnog pregleda, laboratorijskih ispitivanja, aspiracione punkcije tankom iglom (FNA) i metoda vizuelizacije (scintigrafija, ultrazvuk i ultrazvučna elastografija, CT, MR i PET).

Pošto mnogi klinički nalazi u solitarnom nodusu ne razdvajaju benigni od malignog procesa, potrebne su efikasnije metode za selekciju bolesnika koji treba da se leče hirurškim putem. Na taj način je redukovan broj i obim operacija.

Aspiraciona punkcija tankom iglom (FNA) je prvi put upotrebljena od strane Martina i Elisa u *Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases* u Njujorku 1930. godine, mada je zbog svojih ograničenja retko korišćena, da bi ponovo postala popularna poslednje četiri decenije kada su je u Skandinaviji uveli kao prvu liniju dijagnostičkih testova kod tiroidne nodozne bolesti (4). Glavni je metod preoperativne dijagnoze kod dece i odraslih. Superiorna je u odnosu na kliničke, radionuklidne i ultrazvučne metode. Poslednjih godina dokazana je kao ključna dijagnostička procedura i drastično je izmenila klinički pristup u lečenju tiroidne nodozne bolesti. To je prva linija dijagnostičkih testova kod uvećane štitaste žlezde. Upotreba FNA smanjuje broj tiroidektomija za 50% i sveukupne troškove medicinske nege u preko 25% pacijenata.

Ključni uspeh metode sastoji se od adekvatnog i reprezentativnog uzorka ćelija i ekspertize u tiroidnoj citologiji. Klasifikacija dijagnostičkih kategorija tiroidne FNA najčešće podrazumeva sledeće kategorije: 'maligno', 'benigno', 'neodređeno', 'neuspešno'. Pojam neodređeno odnosi se na lezije koje se na osnovu citološkog izgleda nisu mogle sa sigurnošću svrstati u jednu od grupa benigno ili maligno, a tu spadaju folikularne, oksifilne lezije (Hurthle cell) i suspektni nalazi. Kategorija neuspešno odnosila se na one uzorke koji nisu imali dovoljno materijala ili isti nije bio adekvatan za dijagnozu.

Terapija je najčešće hirurška ili ablacija radiojodom, dok se u novije vreme, u za to indikovanim slučajevima, primenjuju terapija rekombinantnim humanim tireotropinom, perkutana injekcija etanola, laser termal ablacija i radiofrekventna ablacija.

Tireotropin (TSH) je hormon prednjeg režnja hipofize koji izaziva povećano oslobađanje hormona štitaste žlezde. Poznat je kao faktor rasta tiroidnih nodusa. Supresija TSH egzogenim hormonima štitaste žlezde sprečava dalji rast postojećih i razvoj novih tiroidnih nodusa. Supresivna terapija tiroksinom pokazuje pozitivne efekte kod pacijenata sa diferentovanim tiroidnim karcinomom. Poznato je da hronična deficijencija joda, koja uzrokuje sniženje serumskih koncentracija tiroidnih hormona sa sledstvenim povišenim koncentracijama TSH, jeste faktor razvoja strume i folikularnog tiroidnog karcinoma. S obzirom na navedeno, veruje se da je serumska koncentracija TSH nezavisan pokazatelj pojave tiroidnog maligniteta kod pacijenata s nodozno izmenjenom štitastom žlezdom. Pretpostavka je da hronična stimulacija nodozno izmenjene štitaste žlezde tireotropinom uzrokuje neoplaziju i karcinogenezu. S obzirom na to da je koncentracija TSH veća kod pacijenata sa agresivnijim tumorima, veruje se da ovaj hormon ima ulogu i u progresiji maligniteta. Iz tog razloga pacijenti sa visokim koncentracijama TSH i graničnim citološkim rezultatima zahtevaju detaljnija ispitivanja i agresivniji tretman.

Cilj rada

Cilj rada je da se analizira veza između povišenih vrednosti TSH i tiroidnog maligniteta kod osoba sa nodozno izmenjenom štitastom žlezdom.

Materijal i metode

Ispitivanje je sprovedeno u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Retrospektivno je pregledano 637 tiroidnih FNA citoloških izveštaja uzoraka, dobijenih punkcijom pacijenata sa tiroidnom nodoznom bolešću Odeljenja za štitastu žlezdu, u periodu od oktobra 2007. do januara 2010. god.

Pacijenti su ambulantno pregledani, uzeta je anamneza i urađena laboratorijska ispitivanja (biohemija, krvna slika i hormonski status), urađen je EKG i ultrazvuk, a nekim pacijentima i scintigrafija štitaste žlezde. Nakon toga izvedena je aspiraciona punkcija tankom iglom (FNA), a dobijeni preparati analizirani u Institutu za patologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Citološki nalazi uzoraka FNA su klasifikovani pomoću sheme dijagnostičkih kategorija tiroidne FNA i to: benigno, maligno, neodređeno i neuspešno (6).

Analiziran je odnos između dijagnostičkih kategorija i serumske koncentracije TSH.

Podaci su statistički testirani Kruskal Wallis testom razlike pomoću kompjuterskog programa SPSS 12.0 softverskog paketa.

Rezultati

Ispitivan je odnos dijagnostičkih kategorija prema TSH. Svi pacijenti su na osnovu vrednosti TSH svrstani u tri kategorije, vrednosti TSH manje od normalnih (do 0,5 mU/l), normalne, referentne vrednosti TSH (0,51–4,5 mU/l) i vrednosti TSH iznad normalnih (preko 4,51 mU/l). U tabeli 1 prikazana je distribucija dijagnostičkih kategorija u odnosu na vrednost TSH.

Tabela 1. Dijagnostičke kategorije zavisno od vrednosti TSH

		TSH			Ukupno	
		≤0,5	0,51–4,5	4,51+		
Dijagnostička kategorija	<i>Benigno</i>	N	128	392	63	583
		%	22,0%	67,2%	10,8%	100,0%
	<i>Maligno</i>	N	2	14	6	22
		%	9,1%	63,6%	27,3%	100,0%
	<i>Neodređeno</i>	N	3	23	5	31
		%	9,7%	74,2%	16,1%	100,0%
	<i>Neuspešno</i>	N	1	0	0	1
		%	100,0%	0%	0%	100,0%
	<i>Ukupno</i>	<i>N</i>	<i>134</i>	<i>429</i>	<i>74</i>	<i>637</i>
		<i>%</i>	<i>21,0%</i>	<i>67,3%</i>	<i>11,6%</i>	<i>100,0%</i>

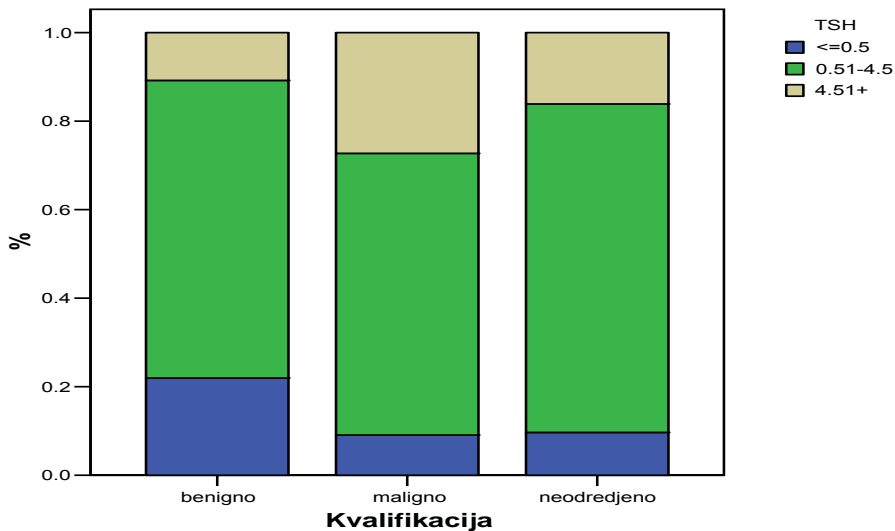
Prosečna vrednost TSH u grupi benigno iznosila je 3,12±12,70 sa medijanom 1,15, prosečna vrednost TSH u grupi pacijenata sa malignom dijagnozom iznosila

je $9,83 \pm 17,48$ sa medijanom 3,31, dok je prosečna vrednost TSH kod pacijenata sa neodređenom dijagnozom iznosila $3,16 \pm 3,80$ i medijanom 2.

Analizirajući ove podatke Kruskal Wallis testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ove četiri kategorije po grupama TSH ($\chi^2=8,136$, $p=0,017$).

Rezultati su i grafički prikazani na grafikonu 1.

Grafikon 1. Dijagnostičke kategorije zavisno od vrednosti TSH



Diskusija

TSH je poznat kao tiroidni faktor rasta, ali patogena uloga ovog hormona u tiroidnoj onkogenezi je nerazjašnjena.

Rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika između dijagnostičkih kategorija po grupama vrednosti TSH ($\chi^2=8,136$, $p=0,017$) (7). Od ukupno 637 pacijenata u našoj studiji, njih 22 (3,45%) je imalo maligni, a 31 (4,87%), koji takođe zahtevaju hirurški tretman, neodređeni citopatološki nalaz. Najviše, njih 583 (91,52%), pacijenata je bilo sa benignim nalazom, i samo jedna neuspela punkcija. Prosečna vrednost TSH u grupi pacijenata sa malignom dijagnozom iznosila je $9,83 \pm 17,48$ sa medijanom 3,31. Iz dobijenih rezultata se može videti da među sve tri dijagnostičke kategorije (benigno, maligno i neodređeno) najviše je pacijenata sa referentnim vrednostima TSH, ali da postoji relativno veća proporcija (27,3%) pacijenata sa malignim citopatološkim nalazom kod grupe pacijenata sa povišenim vrednostima TSH (6 od 22 pacijenta). Dostupni navodi iz literature se slažu sa našim rezultatima.

Na osnovu ovoga može se pretpostaviti da rizik za razvoj tiroidnog maligniteta raste kod pacijenata sa povišenim serumskim koncentracijama TSH ili sa koncentracijama TSH u gornjoj trećini referentnih vrednosti. Drugo objašnjenje bilo bi to da se kod pacijenata sa niskim koncentracijama TSH razvija autonomna funkcija, koja je u vezi sa niskim rizikom za razvoj tiroidne maligne bolesti.

Naime, Fiore i sar. su analizirali vezu između serumskog TSH i dijagnoze papilarnog tiroidnog karcinoma na 10178 pacijenata sa nodoznom bolešću i našli su značajno višu koncentraciju TSH kod pacijenata sa tiroidnim karcinomom. Takođe, došli su do zaključka da je razvoj autonomne tiroidne funkcije (TSH < 0,4 μ U/ml) u vezi s redukcijom rizika papilarnog tiroidnog karcinoma.

Studija Ichikawa i sar. ukazala je na ekspresiju TSH receptora na ćelijskoj membrani tireocita kod benignih i malignih tumora, a Carayon i sar. da TSH povećava produkciju adenilat ciklaze, što vodi produkciji cAMP-a i ćelijskog rasta kroz stimulaciju ovih receptora. Kasnije je ustanovljeno da je niža incidenca karcinoma u hiperfunkcijskim nodusima u vezi sa konstitutivnim aktivirajućim mutacijama TSH receptora aktivacijom cAMP puta preko G α subjedinice, dok je za karcinogenezu značajniji RAS-zavisni MAPK put preko G $\beta\gamma$ subjedinice i fosfatidilinozitol-3 kinaze- γ .

Haymart i sar. takođe ukazuju na vezu serumskog TSH i naprednih stadijuma karcinoma, tj. ekstratiroidnog širenja karcinoma (5).

Boelaert i sar. su u studiji na 1500 pacijenata pokazali da su više serumske koncentracije TSH (> 0,9 mIU/l) u vezi sa rizikom za dijagnozu tiroidnog maligniteta. Najmanji rizik od maligniteta imali su pacijenti sa supkliničkom hipertireozom (TSH < 0,4 mIU/l), a najveći oni sa subkliničkom hipotireozom (TSH > 5,5 mIU/l). Ove rezultate su u narednim istraživanjima potvrdili i drugi autori.

Haymart i sar. su ispitivali 843 pacijenta koji su zahtevali hiruršku terapiju i njihove preoperativne serumske koncentracije TSH. Verovatnoća maligniteta je bila 16% kada je TSH bio < 0,06 mU/l, 25% za TSH između 0,4 i 1,39 mU/l, 35% za TSH između 1,40 i 4,99 mU/l i 52% u grupi sa TSH preko 5 mU/l i više. Polyzos i sar. su ukazali na visoko značajnu učestalost maligniteta kada je TSH između 1,5 i 4 mIU/l, tj. bliže gornjoj granici normale (5).

S obzirom na to da je koncentracija TSH veća kod pacijenata sa agresivnijim tumorima, veruje se da ovaj hormon ima ulogu i u progresiji maligniteta.

Nasuprot ovim činjenicama, postoji dosta argumenata protiv uloge u nastanku i progresiji tiroidnog kancera.

Matsuo i sar. su pretpostavili da se kod tiroidnog karcinoma retko vidaju TSH receptorske mutacije koje su u vezi sa porastom prenosa signala.

Zatim, Derwahl i sar. su u svojim in vitro studijama pokazali da su neki drugi faktori, kao što su, insulinu sličan faktor rasta IGF-1, značajni u stimulaciji rasta tiroidnog kancera, a Kimura i sar. su pretpostavili da TSH zahteva sadejstvo sa insulinom i IGF-1 ispoljio svoje proliferativno dejstvo.

Shi i sar. su utvrdili da postoji inverzni odnos između nivoa mRNA TSH receptora i agresivnosti kancera.

Navodi iz literature ukazuju da se tiroidni kancer često javlja u kontralateralnom lobusu u odnosu na hiperfunkcijski nodus, gde je TSH suprimovan.

Brojne studije koje se bave ispitivanjem genoma pokazale su da su serumske koncentracije TSH niže kod pacijenata koji su nosioci jednog od dva alela koja su u vezi sa porastom rizika i papilarnog i folikularnog karcinoma.

Zaključak

Na osnovu rezultata zaključuje se da rizik za razvoj tiroidnog maligniteta raste kod pacijenata sa povišenim serumskim koncentracijama TSH. Iz tog razloga, procena rizika za razvoj maligniteta kod pacijenata sa nodozno izmenjenom štitastom žlezdom, pored kliničkih, biohemijskih parametara i nalaza FNA podrazumeva i određivanje serumske koncentracije TSH, kao pomoćnog dijagnostičkog sredstva u identifikaciji visokorizičnih pacijenata koji zahtevaju dalja ispitivanja i/ili hirurški tretman.

Uloga TSH u razvoju maligniteta nije potvrđena. Ostaje nejasno da li visoke vrednosti ovog hormona uzrokuju pojavu karcinogeneze ili su, pak, posledica prisustva tiroidnog maligniteta.

Literatura

- Cooper DS., Doherty GM., Haugen BR., et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109–142.
- Wong CK., Wheeler MH., Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000; 24: 934–941.
- Landis SH., Murray T., Bolden S., Wingo PA., Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6–29.
- Bukhari MH., Niazi S., Hanif G. et al., An updated audit of fine needle aspiration cytology procedure of solitary thyroid nodule. *Diagnostic cytology* 2008;36:104–112.
- Boelaert K., The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2009;16:1065–1072.
- Trbojević B., Aspiracija tiroidne žlezde tankom iglom u dijagnostici tiroidnog maligniteta. *Zlatibor* 2002;5:37–49.
- Medenica S., završni akademski specijalistički rad „Značaj punkcije tankom iglom u dijagnostici tiroidne nodozne bolesti”, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, jun 2011.