
Miloš Žarković¹

EPIDEMIOLOGIJA I PATOGENEZA TIROIDNIH NODUSA

Sažetak: Tiroidni nodusi predstavljaju sve promene u kojima se struktura tkiva štitaste žlezde razlikuje od normalnog tkiva. Prevalenca palpatorno detekovanih nodusa je oko 3%, ehosonografski detektovanih oko 60%, a autopsijski tiroidni nodusi se detektuju u oko 50% pregledanih žlezda. Pet procenata tiroidnih nodusa, bez obzira na veličinu, posledica su karcinoma štitaste žlezde. Kod ljudi, u nastanku tumora tiroidne žlezde, jonizujuće zračenje je za sada jedini poznat inicijator, a TSH jedini poznat promotor. Do sada nije dokazano da primena terapijske doze radioaktivnog joda, u cilju lečenja hipertireoze dovodi do povećane učestalosti malignih bolesti štitaste žlezde. Mnogobrojne mutacije su nađene u nodusima štitaste žlezde. U papilarnom karcinomu štitaste žlezde najčešće mutacije su mutacija BRAF gena i pojava PTC (papillary thyroid carcinoma) gena koji je posledica translokacije gena. Ret onkogen se vezuje za jedan od tri različita promotora gradeći retPTC-1, retPTC-2 i retPTC-3. U folikularnim karcinomima se nalazi translokacija koja stvara fuzioni gen tako što se gen za tiroidno specifični transkripcioni faktor PAX8 spaja sa PPAR γ genom. Anaplastični karcinomi najverovatnije nastaju dediferencijacijom papilarnih ili folikularnih karcinoma. U ovoj formi karcinoma štitaste žlezde nastaje inaktivacija TP53 gena, a česta je i RAS mutacija. Ne-medulski karcinomi štitaste žlezde se javljaju i kao porodične forme, ili udružene sa drugim tumorima, čineći nasledne kancerske sindrome. Scintigrafski tople čvorove karakteriše konstitucionalna aktivacija TSH receptora, monoklonalnost i point mutacije, dok hladni nodusi nastaju mutacijom gena vezanih za dediferencijaciju i oni su uglavnom poliklonalni.

Ključne reči: karcinom štitaste žlezde, adenom štitaste žlezde, BRAF, RET, nasledni kancerski sindromi.

Tiroidni nodusi predstavljaju sve promene u kojima se struktura tkiva štitaste žlezde razlikuje od normalnog tkiva. Tiroidni nodusi mogu da budu ciste, adenomi,

¹ Prof. dr Miloš Žarković Institut za endokrinologiju, KCS Dr Subotića 13 11000 Beograd.
Email: mzarkov@eunet.rs.

karcinomi, lobulacije normalnog tkiva ili bilo koja druga fokalna promena u štitastoj žlezdi.¹ Epidemiološka istraživanja prevalencije tiroidnih nodusa veoma zavise od načina detekcije nodusa i karakteristika populacije, prvenstveno unosa joda. Nodusi koji su manji od deset milimetara u prečniku uglavnom se ne mogu palpirati.² Stoga, nije neočekivano što je prevalenca palpatorno detektovanih nodusa najmanja. Prevalenca palpatorno detektovanih nodusa i strume iznosi oko 3% u celoj populaciji, oko 6.4% kod žena i 1.5% kod muškaraca.^{3,4} Sa druge strane prilikom istraživanja koje je obuhvatalo zdravu populaciju ehosonografski su detektovani nodusi kod 60% ispitanika⁵. Autopsijski, tiroidni nodusi se detektuju u oko 50% pregledanih žlezda.⁶ Prevalenca tiroidnih nodusa raste sa godinama, deficitom joda i sa izlaganjem jonizujućem zračenju.⁷ Incidenca tiroidnih nodusa je oko 100 slučajeva na 100.000 osoba godišnje.⁴ Ono što treba imati u vidu je da je 5% tiroidnih nodusa, bez obzira na veličinu, posledica karcinoma štitaste žlezde.⁷

Nastanak tumora (onkogeneza) je proces koji se sastoji od niza događaja, u kojima učestvuju genetski i faktori okoline i koji dovode do izmene u kontroli rasta i/ili razvoja ćelije. Ovi faktori se dele na inicijatore i na promotore. Kod ljudi, u nastanku tumora tiroidne žlezde, jonizujuće zračenje je za sada jedini poznat inicijator, a TSH jedini poznat promotor.⁸ Incidenca karcinoma i nodusa štitaste žlezde linearno korelira sa dozom jonizujućeg zračenja, a povećani rizik za nastanak ovih poremećaja nalazi se i 40 godina posle ekspozicije.^{9,10} Na osnovu ovih podataka postavlja se pitanje o bezbednosti primene terapije radioaktivnim jodom u oboljenjima štitaste žlezde. Do sada nije dokazano da primena terapijske doze radioaktivnog joda, u cilju lečenja hipertireoze, dovodi do povećane učestalosti malignih bolesti štitaste žlezde.⁸ Međutim, primena ablativnih doza, u cilju lečenja karcinoma štitaste žlezde udružena je sa povećanom učestalošću leukemija, karcinoma pljuvačnih žlezda i digestivnog trakta, kao i sarkoma mekih tkiva i kostiju. Nažalost, odnos primljene doze i rizika nastanka sekundarnog tumora još nije poznat, posebno kod dece i mladih osoba.¹¹

Normalne folikularne ćelije štitaste žlezde, čak i kada se nalaze u istom folikulu, predstavljaju veoma heterogenu populaciju. Zdrave folikularne ćelije se razlikuju po svojim sposobnostima jodinacije tireoglobulina, ekspresiji peroksidaze i potencijalu rasta.¹²⁻¹⁵ Stoga se adenomi i karcinomi štitaste žlezde prezentuju na različite načine i imaju različiti tok. Različite forme karcinoma štitaste žlezde karakterišu manje ili više specifične genetske promene, ali se genetske promene nalaze i u adenomima i strumama štitaste žlezde. Geni koji učestvuju u nastanku tumora nazivaju se onkogenima. Ovi geni su najčešće neaktivni, ali se usled mutacija aktiviraju i kao posledicu imaju promene ćelije u malignu. Najčešće nije dovoljna aktivacija jednog gena da bi nastao malignitet, već je neophodna ekspresija drugog onkogeno. Osim toga drugi način onkogeneze je mutacija gena supresora, tako da taj gen postane neaktivan. Mnogobrojne mutacije su nađene u nodusima štitaste žlezde.

U papilarnom karcinomu štitaste žlezde jedna od najčešćih mutacija je mutacija BRAF gena. Ovaj gen kodira protein koji pripada porodici serin/treonin protein kinaza

i ima ulogu u transdukciji mitogenih signala od ćelijske membrane do jedra. Ovaj gen utiče na deobu i diferencijaciju ćelija.¹⁶ V600E BRAF exon 15 mutacija se detektuje u preko 50% papilarnih karcinoma štitaste žlezde. Nasuprot tome ova mutacija nije detektovana u hipofunkcijskim folikularnim adenomima, folikularnim karcinomima, kao ni u zdravom tiroidnom tkivu.¹⁷ Interesantno je da se u 40% u multifokalnih papilarnih karcinoma nalaze diskordantne BRAF mutacije.¹⁸ Papilarni karcinomi koju poseduju V600E BRAF mutaciju pokazuju agresivan tok i loš klinički ishod.¹⁹

Drugi onkogen koji je često eksprimiran u papilarnom karcinomu je nađen na desetom hromozomu. Ovaj onkogen se naziva PTC (papillary thyroid carcinoma) i posledica je translokacije gena, tako da se ret onkogen vezuje za jedan od tri različita promotora gradeći retPTC-1, retPTC-2 i retPTC-3 onkogene. Jedan od ova tri gena je prisutan u 20 do 70% papilarnih karcinoma, ali se ne nalazi u folikularnim, anaplastičnim, ni medularnim karcinomima, kao ni u benignim nodusima.²⁰

U folikularnim karcinomima se nalazi translokacija t(2;3)(q13;p25). Ova translokacija stvara fuzioni gen tako što se gen za tiroidno specifični transkripcioni faktor PAX8 spaja sa PPAR γ genom.²¹ Međutim, ovaj onkogen nije toliko specifičan jer se nalazi i u folikularnim adenomima, kao i u folikularnoj formi papilarnog karcinoma.²²⁻²⁴

Anaplastični karcinomi najverovatnije nastaju dediferencijacijom papilarnih ili folikularnih karcinoma.²⁵ U ovoj formi karcinoma štitaste žlezde nastaje inaktivacija TP53 gena. Ovaj gen kodira transkripcioni faktor p53 koji reguliše različite aspekte ćelijskog odgovora na stres, kao što su apoptosa, popravka oštećene DNA i ćelijska deoba.²⁶ Mutacije TP53 gena se nalaze u 20 do 86% anaplastičnih karcinoma štitaste žlezde.²⁷ Osim ove mutacije česta je mutacija RAS gena, i ona se nalazi u 13 do 60% anaplastičnih karcinoma.²⁷ RAS mutacije su udružene sa veoma agresivnim tumorima i izrazito lošom prognozom.²⁸ Slabo diferentovani karcinomi štitaste žlezde koji poseduju N-RAS mutaciju imaju izrazitu sklonost ka hematogenim, a posebno ka metastazama u kosti.^{29, 30} Ne-medulski karcinomi štitaste žlezde se javljaju i kao porodične forme, ili udružene sa drugim tumorima, čineći nasledne kancerske sindrome (tabela 1).⁸

Scintigrafska podela tiroidnih nodusa na hladne i tople, takođe ima osnovu u genetskim promena ćelija nodusa. Tople čvorove karakteriše konstitucionalna aktivacija TSH receptora, monoklonalnost i point mutacije. Ove mutacije zahvataju ekstracelularne petlje transmembranskog domena i transmembranske segmente i indukuju hiperfunkciju tireocita. Međutim ove mutacije nisu udružene sa malignim tumorima štitaste žlezde.³¹ Mutacije stimulatorne GTP vezujuće subjedinice se takođe nalaze kod nekih pacijenata sa toplim čvorovima.³² Mutacije TSH receptora su retke u karcinomima štitaste žlezde, a ekspresija TSH receptora je udružena sa dobrom prognozom bolesti.^{33, 34} Nasuprot hiperfunkcionim nodusima hladni nodusi nastaju mutacijom gena vezanih za dediferencijaciju. Ovi nodusi su uglavnom poliklonalni.²⁷ U oko 20% „hladnih“ tiroidnih adenoma nađene su mutacije u RAS proto-onkogenu.^{35, 36}

Tiroidni nodusi predstavljaju jednu od najčešćih patologija u celokupnoj medicini. Čak i preko polovine populacije ima tiroidni nodus, i on je često uzrok ozbiljne zabrinutosti pacijenata. Savremena genetska istraživanja doprinela su razjašnjavanju patogeneze ovih nodusa i boljem razumevanju razlika i sličnosti malignih i benignih promena.

Literatura

1. De Groot LJ, Pacini F. Thyroid Nodules. <http://www.thyroidmanager.org/Chapter18/18-nodulesframe.htm> 1-5-2006. 13-2-2009.
2. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995; 155(22): 2418–2423.
3. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7(6): 481–493.
4. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69(3): 537–540.
5. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126(3): 226–231.
6. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15(10): 1270–1280.
7. Gharib H, Papini E. Thyroid Nodules: Clinical Importance, Assessment, and Treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36(3): 707–735.
8. Pacini F, De Groot LJ. Thyroid Cancer. <http://www.thyroidmanager.org/Chapter18/18-cancerframe.htm> . 14-3-2008. Endocrine education Inc. 16-2-2009.
9. Maxon HR, Thomas SR, Saenger EL, Buncher CR, Kereiakes JG. Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. *Am J Med* 1977; 63(6): 967–978.
10. Sadetzki S, Chetrit A, Lubina A, Stovall M, Novikov I. Risk of thyroid cancer after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4798–4804.
11. de VF. The carcinogenic effects of radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(4): 180–181.
12. Gerber H, Studer H, von GC. Paradoxical effects of thyrotropin on diffusion of thyroglobulin in the colloid of rat thyroid follicles after long term thyroxine treatment. *Endocrinology* 1985; 116(1): 303–310.
13. Peter HJ, Studer H, Forster R, Gerber H. The pathogenesis of „hot“ and „cold“ follicles in multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55(5): 941–946.
14. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocr Rev* 1989; 10(2): 125–135.

15. Studer H, Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia--a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev* 1995; 16(4): 411–426.
16. BRAF v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=retrieve&db=gene&list_uids=673 . 12-2-2009. 18-2-2009.
17. Ameur N, Lacroix L, Motte N et al. Mutational status of EGFR, BRAF, PI3KCA and JAK2 genes in endocrine tumors. *Int J Cancer* 2009; 124(3): 751–753.
18. Giannini R, Ugolini C, Lupi C et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9): 3511–3516.
19. Lupi C, Giannini R, Ugolini C et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(11): 4085–4090.
20. Santoro M, Carlomagno F, Hay ID et al. Ret oncogene activation in human thyroid neoplasms is restricted to the papillary cancer subtype. *J Clin Invest* 1992; 89(5): 1517–1522.
21. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L et al. PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science* 2000; 289(5483): 1357–1360.
22. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ et al. PAX8-PPARgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 213–220.
23. Cheung L, Messina M, Gill A et al. Detection of the PAX8-PPAR gamma fusion oncogene in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(1): 354–357.
24. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL et al. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3947–3952.
25. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(2): 525–38, xi.
26. TUMOR PROTEIN p53; TP53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=191170> . 26-11-2008. 18-2-2009.
27. Sobrinho-Simoes M, Maximo V, Rocha AS et al. Intragenic mutations in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(2): 333–62, viii.
28. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3226–3235.
29. Basolo F, Pisaturo F, Pollina LE et al. N-ras mutation in poorly differentiated thyroid carcinomas: correlation with bone metastases and inverse correlation to thyroglobulin expression. *Thyroid* 2000; 10(1): 19–23.
30. Manenti G, Pilotti S, Re FC, Della PG, Pierotti MA. Selective activation of ras oncogenes in follicular and undifferentiated thyroid carcinomas. *Eur J Cancer* 1994; 30A(7): 987–993.
31. Parma J, Duprez L, Van SJ et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature* 1993; 365(6447): 649–651.

32. Suarez HG, du Villard JA, Caillou B, Schlumberger M, Parmentier C, Monier R. gsp mutations in human thyroid tumours. *Oncogene* 1991; 6(4): 677–679.
33. Matsuo K, Friedman E, Gejman PV, Fagin JA. The thyrotropin receptor (TSH-R) is not an oncogene for thyroid tumors: structural studies of the TSH-R and the alpha-subunit of Gs in human thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(6): 1446–1451.
34. Shi Y, Zou M, Farid NR. Expression of thyrotrophin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with a good prognosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(3): 269–274.
35. Esapa CT, Johnson SJ, Kendall-Taylor P, Lennard TW, Harris PE. Prevalence of Ras mutations in thyroid neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50(4): 529–535.
36. Motoi N, Sakamoto A, Yamochi T, Horiuchi H, Motoi T, Machinami R. Role of ras mutation in the progression of thyroid carcinoma of follicular epithelial origin. *Pathol Res Pract* 2000; 196(1): 1–7.

Tabela 1. Familijarne forme tiroidnih tumora i tiroidni nodusi u sklopu drugih kancerskih sindroma. PTC=papilarni tiroidni karcinom, APC=adenomatozna polipoza kolona, PRKAR1A=gen protein kinaze A regulatorne subjedinice-1-alpha, CNC1=Carney-ev kompleks tip1, CNC2=Carney-ev kompleks tip2

Sindrom	Klinička slika	Tiroidna patologija	Gen i/ili lokacija
Porodični PTC	udružen sa papilarnim karcinomom bubrega	PTC	1q21
Porodični ne-medulski tiroidni karcinom		PTC	2q21
Tiroidni tumor sa oksifilijom		Benigni nodusi i PTC	19p13.2
PTC bez oksifilije		PTC	19p13
Familijarna polipoza	udružen sa polipima debelog creva i drugim gastrointestinalnim tumorima	PTC	APC na 5q21
Gardnerov sindrom	udružen sa polipima tankog i debelog creva, osteomima, fibromima, lipomima	PTC	APC na 5q21
Turcot sindrom	udružen sa polipima debelog creva i tumorima mozga	PTC	APC na 5q21
Cowdenova bolest	udružen sa multiplim hamartomima i tumorima dojke	Folikularni adenom i karcinom	Nepoznat
Carney-ev kompleks	Udružen sa pigmentnim adrenalim tumorima, adenomima hipofize, miksomima, pigmentacijom kože	Adenom	CNC1=PRKAR1A na 17q23-q24 CNC2=2p16