

# ЗАВИСИМОСТ МЕЖДУ СЕРУМНОТО НИВО НА TSH И МАЛИГНЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛ НА ТИРЕОИДНИТЕ ВЪЗЛИ

Мира Сидерова<sup>1</sup>, Кирил Христов<sup>1</sup>, Иван Красналиев<sup>2</sup>, Мила Бояджиева<sup>1</sup>,  
Яна Бочева<sup>3</sup>, Радослав Радев<sup>4</sup>, Румен Ненков<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология, <sup>2</sup>Катедра по патология, <sup>3</sup>Клинична лаборатория,

<sup>4</sup>Клиника по гръдна хирургия, УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна

## CORRELATION BETWEEN SERUM TSH AND MALIGNANCY POTENTIAL OF THYROID NODULES

Mira Siderova<sup>1</sup>, Kiril Hristozov<sup>1</sup>, Ivan Krasnaliev<sup>2</sup>, Mila Boyadzhieva<sup>1</sup>, Yana Bocheva<sup>3</sup>,  
Radoslav Radev<sup>4</sup>, Rumen Nenkov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, <sup>2</sup>Department of Pathology, <sup>3</sup>Clinical Laboratory,

<sup>4</sup>Clinic of Thoracic Surgery, University Hospital “St. Marina”, Varna

### РЕЗЮМЕ

**Цел:** Последни проучвания показват, че по-високите нива на тиреостимулиращ хормон (TSH) се свързват с повишена честота на малигност сред пациентите с нодозна гуша. Серумните концентрации на TSH обаче се повлияват от различни състояния. Целта на проучването бе да се корелира нивото на TSH при пациенти с тиреоидни възли с цитологичните и хистологичните резултати.

**Материали и методи:** 1483 последователни пациенти (1339 жени и 144 мъже) с възлеста струма бяха оценени с тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) под УЗ контрол с цитологичен резултат, класифициран като недиагностичен, бенигнен, фоликуларна лезия, суспектен или малигнен. Серумните нива на TSH са изследвани по хемилуминисцентна имуоензимна методика. 390 от пациентите са оперирани и окончателното хистологично изследване потвърди 83 карцинома.

**Резултати:** Чувствителността и специфичността на ТАБ в предсказването на малигност бяха съотв. 90,32% и 81,11%. Средното ниво на серумно TSH при цитологично доброкачествените възли бе  $1,703 \pm 2,569$  mU/l, при фоликуларните лезии  $2,393 \pm 4,119$  mU/l, при суспектните нодули  $2,326 \pm 2,317$  mU/l и при цитологично малигнените възли  $3,045 \pm 2,781$  mU/l. Макар и в референтни граници TSH нивата при малигнените цитологии са значимо по-високи в сравнение с бенигнените случаи ( $p < 0,0001$ ). Тази връзка бе потвърдена и сред оперираните пациенти, при

### ABSTRACT

**Objectives:** Recent studies have reported that higher levels of TSH are associated with an increased incidence of thyroid malignancy in patients with nodular thyroid disease. However, different conditions may affect TSH concentration. The aim of our study was to correlate serum TSH levels in patients with thyroid nodules with cytological and histological results.

**Materials and methods:** 1483 consecutive patients (1339 women and 144 men) with nodular thyroid disease were evaluated by ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy (FNAB) with cytological results classified as nondiagnostic, benign, follicular lesion, suspicious or malignant. Serum levels of TSH were measured at presentation by chemiluminescent immunoassay. 390 of the patients were operated and final histology proved 83 carcinomas.

**Results:** The overall sensitivity and specificity of FNAB in predicting malignancy were 90,32% and 81,11%, respectively. Mean TSH in cytologically benign nodules was  $1,703 \pm 2,569$  mU/l, in follicular lesions  $2,393 \pm 4,119$  mU/l, in suspicious nodules  $2,326 \pm 2,317$  mU/l and in malignant on cytology nodules  $3,045 \pm 2,781$  mU/l. Although in the reference range TSH levels in malignant cytologies were significantly higher than those in benign cases ( $p < 0,0001$ ). This relationship was confirmed among operated cases where mean preoperative TSH was significantly higher in histologically malignant than benign nodules (TSH 3,387 vs. 1,613 mU/l;  $p < 0,0001$ ). In order to eliminate the factors influencing TSH concentration, we excluded all patients with thyroid autonomy, Hashimoto's thyroiditis (positive antibodies, US ap-

които средното предоперативно TSH е сигнификантно по-високо при хистологично злокачествените в сравнение с доброкачествените възли (TSH 3,387 vs. 1,613 mU/l;  $p < 0,0001$ ). С цел да избегнем фактори, влияещи на TSH нивата, изключихме всички пациенти с тиреоидна автономия, тиреоидит на Хашимото (положителни антитела, УЗ вид, лимфоцитна инфилтрация в хистологичния препарат), както и тези, приемащи левотироксин или тиреостатици. Сред оставащите пациенти средното TSH остана значимо по-ниско при доброкачествените в сравнение със злокачествените случаи (1,370 vs. 2,805 mU/l;  $p < 0,0001$ ).

**Изводи:** Резултатите ни предполагат директна връзка между серумния TSH и риска за малигненост при тиреоидните нодули както в цитологични, така и в хистологични серии след изключване на влиянието на различни щитовидни заболявания и медикаменти.

**Ключови думи:** тиреостимулиращ хормон (TSH), тиреоидни възли, нодозна струма, тиреоиден карцином, малигненост

## УВОД

Нодозната струма е най-често диагностицираното тиреоидно заболяване. Честотата на палпаторно установените щитовидни възли варира между 3% и 7%. В последните две десетилетия широкото използване на ултразвук (УЗ) доведе до драматично повишаване на тази честота, достигайки от 20% до 76% от общата популация (4). Голяма част от тези възли са т.нар. „инциденталомии“, открити случайно при образно изследване по друг повод. Като следствие не само ендокринолози, но и всички специалисти, използващи образна диагностика, днес се сблъскват с епидемия от щитовидни възли, чиито клинични, социални и икономически измерения са неясни.

Нодозната гуша е едно хетерогенно заболяване в клиничен, физиологичен и хистологичен аспект: възлите могат да бъдат единични или множествени, съпроводени с хипер- или хипофункция, доброкачествени или злокачествени. Тиреоидният карцином се открива в около 5% от щитовидните възли (8,9). Тъй като по-голяма част от нодулите са доброкачествени и не се нуждаят от оперативно лечение, основна задача на клинициста при откриване на възлеста струма е изключването на малигненост (12,14).

Последни проучвания показват връзка между серумното ниво на TSH и честотата на тирео-

идния карцином сред пациентите с възлеста гуша (2,19). Все повече се утвърждава концепцията за ТСХ като независим предиктор на тиреоидна малигненост (19). Концентрациите на TSH обаче се повлияват от множество фактори – лечение с тиреостатици или с левотироксин, наличие на субтоксични или токсични възли, тиреоидит на Хашимото и др.

**Conclusion:** Our results suggest a direct relationship between serum TSH and risk of malignancy in thyroid nodules both in cytological and histological series after excluding the influence of different thyroid diseases and medication.

**Keywords:** thyroid stimulating hormone (TSH), thyroid nodules, nodular goiter, thyroid carcinoma, malignancy

Целта на настоящото проучване бе да се потърси зависимост между стойността на TSH и цитологичната категория, както и между стойността на TSH и крайната хистологична диагноза при пациенти с възлеста гуша.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В настоящото проспективно проучване са включени 1483 пациенти с възлеста струма (1339 жени – 90.3%, и 144 мъже – 9.7%), преминали през Клиниката по ендокринология към УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна. След подписване на информирано съгласие всички пациенти са оценени по клинични и лабораторни показатели - TSH, тиреопероксидазни антитела (ТРО-Ab), по преценка свободен тироксин (FT4), свободен трийодтиронин (FT3), тиреоглобулинови антитела (TG-Ab), калцитонин. Показателите TSH, FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, ТРО-Ab и TG-Ab са изследвани по хемилуминисцентна имуноензимна методика, с китове

на Siemens Healthcare Diagnostics, на автоматичен имунохимичен анализатор ADVIA Centaur XP и Immulite 2000 със следните референтни стойности: TSH 0,4-4,0 mU/l; FT<sub>4</sub> 10,3-24,0 pmol/l; FT<sub>3</sub> 2,8-6,5 pmol/l; TPO-Ab 10-100 U/ml; TG-Ab 20-40 U/ml.

Всички пациенти са оценени с ултразвуково и доплерографско изследване, осъществено с апарат Aloka Prosound Alpha 7 (5-13 MHz), и при всички е проведена тънкоиглена биопсия (ТАБ) на избран според УЗ характеристики възел с последващо цитологично изследване. Тънкоиглените биопсии са проведени под УЗ контрол с 20 и 22 G игли и 20 ml спринцовки. Изготвените натривки върху предметни стъкла са фиксирани и оцветени по метода на Giemsa. Цитологичните резултати са разпределени в следните 5 категории:

- Недиагностичен материал – лоша фиксация или недостатъчност на клетъчния материал след проведени 2 убождания на възела. За достатъчност се прие наличието на минимум 6 групи от 10 добре съхранени тиреоидни епителни клетки.
- Доброкачествен (бенигнен) материал – нодозна струма, тиреоидни кисти, лимфоцитарен тиреоидит, грануломатозен тиреоидит.
- Недетерминирани лезии – цитологични материали с фоликуларна подредба, включващи фоликуларни неоплазми и Хъртъл-клетъчни неоплазми.
- Суспектен цитологичен материал – цитология, предполагаща малигненост, без да са изпълнени всички критерии за дефинитивна диагноза.

- Малигнен цитологичен материал – малигнени цитологични характеристики за първичен тиреоиден или метастичен карцином.

На 549 от изследваните пациенти е препоръчано хирургично лечение. При проследяването на пациентите данни за проведена операция и хистологично изследване са получени за 390 пациенти.

Статистическият анализ е осъществен чрез програмните продукти MS Excel 2007 и Graph Pad Prism 4.03 за Windows и включва дескриптивен анализ и тест на Mann-Whitney за сравняване на средни величини от независими извадки. Като допустимо ниво на значимост се прие  $p < 0.05$  при доверителен интервал 95%.

## РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от цитологичното изследване на всички 1483 биопсирани пациенти са разпределени в една от петте цитологични категории и са представени в Таблица 1. 154 случая (10.38%) са неадекватни проби поради недостатъчен материал след двукратно проведено убождане на възела. 37 от тези случаи са насочени за оперативно лечение, основно поради ехографски подозрителен вид на възлите. Честотата на малигнените възли сред проследените оперирани болни с предварително недиагностична ТАБ възлиза на 7.14%. В категория 2 – доброкачествени лезии, попадат 1000 от биопсираните пациенти (67.43%). 219 от тях са насочени за оперативно лечение поради големи размери на нодула (над 3 см) и/или симптоми на компресия, и/или желание на пациента. Честотата на малигнените възли сред проследените оперирани болни с предварително бе-

Таблица 1. Анализ на проведените ТАБ по цитологични категории, насочените за оперативно лечение и честота на тиреоидния карцином във всяка категория след хистологичното проследяване

Цитологична категория	Брой пациенти	Насочени за операция	Възможно проследени	Малигнени след проследяване	Честота на тиреоидния карцином в цитокатегорията
	(%)				
Категория 1 Недиагностични	154 (10,38%)	37	28	2	7,14%
Категория 2 Бенигнени	1000 (67,43%)	219	152	6	3,95%
Категория 3 Недетерминирани	210 (14,16%)	174	120	19	15,83%
Категория 4 Суспектни	67 (4,52%)	67	50	17	34,0%
Категория 5 Малигнени	52 (3,51%)	52	40	39	97,5%

нигнен цитологичен резултат е най-ниска и възлиза на 3.95%. В третата цитологична категория на недетерминирани възли попадат 210 случая (14.16%). След хистологичното им верифициране малигнени се оказаха 15.83%. 67 от всички биопсирани възли (4.52%) бяха суспектни за малигненост (четвърта цитологична категория). Честотата на малигнени възли сред проследените оперирани болни с предварително суспектна цитология възлиза на 34.0%. В категория 5 – малигнен цитологичен материал, попадат 52 от биопсираните възли (3.51%), като след хирургичното им отстраняване и хистологично изследване злокачествени са 97.5% от тях.

Постоперативното хистологично изследване потвърди наличието на карцином общо в 83 случая. Честотата на тиреоидния рак сред всички биопсирани възли възлиза на 5.6%. Най-чест е папиларният рак (45 случая), следван от фоликуларен вариант на папиларен карцином (15 случая), фоликуларен карцином (5 случая), медуларен карцином (6 случая), Хъртъл-клетъчен карцином (3 случая), анапластичен (4 случая), лимфом (1 случай). Отчетен е 1 случай на преход от папиларен в анапластичен рак, 1 случай на съчетание на медуларен и фоликуларен карцином и 2 случая на метастази в щитовидната жлеза (от бъречен карцином и карцином на ларинкса).

При анализа на нашите резултати чувствителността на ТАБ за откриване на тиреоиден карцином възлиза на 90.32%, а специфичността – 81.11%. Положителната предсказваща стойност на биопсичното изследване е 62.22%, а отрицателната – 96.05%. Диагностичната точност (акуратност) на метода е 83.47%.

Таблица 2 представя средните нива на TSH в различните цитологични категории тиреоидни възли. При сравнение на средните нива на TSH при цитологично бенигнените (1,703±2,569

mUI/L) и малигнените възли (3,045±2,781 mUI/L) се установи статистически значима разлика ( $p < 0,0001$ , Mann-Whitney test). С нарастването на TSH, дори в рамките на референтните граници, се увеличава вероятността за получаване на малигнен цитологичен резултат след ТАБ на възела. Тази зависимост бе потвърдена и при оперираните пациенти, сравнявайки TSH нивата при хистологично доброкачествените (1,613±2,053 mUI/L) и злокачествени възли (3,387±5,058 mUI/L),  $p < 0,0001$  – представено на Фигура 1А.

Тъй като нивото на TSH се повлиява от много фактори, ние проверихме връзката между TSH и хистологичния резултат след изключване на всички случаи с тиреоидит на Хашимото (ехографски вид, позитивни антитела, хистологични данни за лимфоцитарен тиреоидит), токсични възли (TSH < 0,1mUI/L при нормални или повишени FT4 и FT3 и скинтиграфски хиперфиксиращи възли), както и всички пациенти, приемащи левотироксин или тиреостатици. Средното ниво на серумния TSH при оставащите хистологично бенигнени възли остава значително по-ниско от това при хистологично малигнените нодули (1,37 срещу 2,805,  $p < 0,0001$ ), илюстрирано на Фигура 1Б.

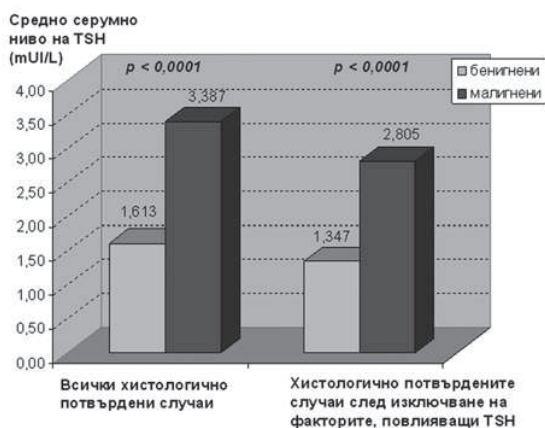
## ОБСЪЖДАНЕ

Експериментални проучвания показват, че пролиферацията на тиреоидните клетки е зависима от TSH и че високодиференцираните тиреоидни карциноми запазват рецепторния отговор към TSH (1,18). На тази зависимост се основава и постоперативното супресионно лечение с левотироксин при диференцирания щитовиден рак, целящ потискане на TSH и съответно на пролиферацията на резидуални туморни клетки (1).

За първи път Voelaert и съавт. предлагат серумната концентрация на TSH за независим рисков

Таблица 2. Средно серумно ниво на TSH при пациентите с различни цитологични категории след ТАБ на възлите

Цитологична категория	Брой пациенти	Средно TSH ±SD
Категория 1 Недиагностични	154	1,802±1,893
Категория 2 Бенигнени	1000	1,703±2,569
Категория 3 Недетерминирани	210	2,393±4,119
Категория 4 Суспектни	67	2,326±2,317
Категория 5 Малигнени	52	3,045±2,781



Фигура 1. А. Серумно ниво на TSH при всички хистологично потвърдени доброкачествени и злокачествени възли. Б. Серумно ниво на TSH при хистологично доброкачествени и злокачествени възли след изключване на случаите с тиреоидит на Хашимото, токсична възлеста гуша, прием на левотироксин и тиреостатици

фактор за малигненост при възлеста струма (2). Jin и сътр. установяват, че при пациенти с възлеста гуша с TSH < 0,9 mIU/L вероятността за злокачественост е около 10%, докато при TSH > 5,5 mIU/L тази вероятност е 65% (13). Някои колективи предлагат формула, предсказваща риска за злокачественост, включваща клинични компоненти като пол, възраст, брой на възлите, както и серумния TSH (2, 16). Fiore и сътр. също установяват значимо по-високи нива на TSH при 421 пациенти с папиларен карцином срещу 521 пациенти с доброкачествени възли (5). Те считат, че тази разлика е за сметка на по-ниския TSH сред бенигнените случаи поради наличието на автономни възли (аденоми, причиняващи явен или субклиничен хипертиреозидизъм), и изказват хипотезата, че чрез понижаването на TSH тиреоидната автономия забавя прогресията на карцинома и намалява вероятността мутациите на дадени онкогени да доведат до клинично доловим рак (5,6). Обратно, по-високите предоперативни нива на серумен TSH се свързват с по-лоша прогноза на тиреоидния рак (10,11). Метаанализ на McLeod и съавт., включващ 28 проучвания, също доказва, че по-високите серумни нива на TSH водят до повишен риск от тиреоиден карцином, като се подчертава нуждата от бъдещи изследвания при изключени интерфериращи фактори като аутоимунна тиреоидна болест, йоден статус, тютюнопушене и телесно тегло, които повлияват TSH (15). Предполага се наличието и на други неизяснени начини на влияние на TSH върху туморната прогресия или обратното, влияние на

туморната прогресия върху щитовидната функция и хормоналния баланс.

Нашите резултати сочат директна връзка между TSH и риска от карцином при пациентите с възлеста гуша, тъй като зависимостта между TSH нивото и малигнения риск се запазва и след изключване на автономните възли (сцинтиграфски и хормонално доказани). В нашето проучване изключихме и случаите със съпътстващ аутоимунен тиреоидит, който би могъл да е причина за по-високо TSH в групата на малигнените възли. Нещо повече, аутоимунният тиреоидит на Хашимото често се съчетава с папиларния тиреоиден карцином (17). Предполага се, че съществуват някои припокриващи се молекулярни механизми в ранните стадии на туморно развитие и възпаление, но са необходими допълнителни проучвания за доказване на причинно-следствена връзка между тях (3). Възможно обяснение на връзката между тиреоидита на Хашимото (TX) и щитовидния рак би могло да се търси с по-високите нива на ТСХ при субклиничен и явен хипотиреоидизъм при пациентите с TX, които стимулират клетъчната пролиферация (7).

Медикаменти, повлияващи щитовидната функция, дават директно отражение върху TSH, което налага изключване на пациентите, приемащи тиреостатици и левотироксин от анализа. Тиреостатиците, назначени за овладяване на тиреотоксикоза, причинена от автономни възли или от съпътстваща аутоимунна тиреоидна болест, могат да доведат до отчитане на по-високо TSH от реалното. Обратно, левотироксинът, доскоро използван като медикаментозно лечение на възлестата гуша, понижава TSH.

В заключение, серумните нива на TSH при цитологично малигнените щитовидни възли са значимо по-високи в сравнение с бенигнените възли. Тази зависимост се потвърждава и в хистологични серии, както и след изключване на влиянието на различни щитовидни заболявания и медикаменти, предполагайки директна връзка между TSH и малигнения потенциал на тиреоидните възли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism* 2005; 1: 32–40
2. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel

- predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 4295–4301
3. Bozec A, Lassalle S, Hofman V, Ilie M, Santini J, Hofman P. The Thyroid Gland: A Crossroad in Inflammation-Induced Carcinoma? An Ongoing Debate with New Therapeutic Potential. *Current Medicinal Chemistry* 2010; 17(30):3449-3461
  4. Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J. Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surgical oncology* 2006; 15: 33-42
  5. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-Related Cancer* 2009; 16: 1251–1260
  6. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F et al. L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients. *Endocrine-Related Cancer*, 2010, 17: 231–239
  7. Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4):1134-45
  8. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P. AACE/AME/ETA Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2010; 16 (Suppl 1): 1-42
  9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26 (1): 1-133
  10. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson DJ, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, 93: 809–814
  11. Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *ClinicalEndocrinology* 2009 713 434–439
  12. Hegedüs L., S.J. Bonnema, F.N. Bennedbaek. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine Reviews* 24, 2003, 1, 102–132
  13. Jin J, Machekano R, McHenry CR. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *American Journal of Surgery* 2010; 199: 294–298
  14. Maia F.R., Wittmann D.E. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. *Clinics* 67, 2012, 8, 945-954
  15. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J ClinEndocrinolMetab*, August 2012, 97(8):2682–2692
  16. Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio G, Romani R et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *European Journal of Endocrinology*, 2010, 162: 763–770
  17. Siderova M, Hristozov K. The association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer – myth or reality? *Endocrinologia*, 2015, 20(4):189-196
  18. Sipos JA, Mazzaferri EL. The therapeutic management of differentiated thyroid cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2008; 9:2627–2637
  19. Zafon C, Obiols G, Baena JA, Castellvi J, Dalama B, Mesa J. Preoperative thyrotropin serum concentrations gradually increase from benign thyroid nodules to papillary thyroid microcarcinomas then to papillary thyroid cancers of larger size. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Thyroid Research* Volume 2012, Article ID 530721, doi:10.1155/2012/530721