

ŠČITNICA
IN NJENE BOLEZNI

THE THYROID GLAND
AND ITS DISEASES

1993
Vol. 27 Supplement 6
Ljubljana

ŠČITNICA IN NJENE BOLEZNI
THE THYROID GLAND AND ITS DISEASES

24. PLEČNIKOV MEMORIALNI SESTANEK

Ljubljana, 10. in 11. december 1993
Velika predavalnica Medicinske fakultete v Ljubljani, Korytkova 2

Pokrovitelji

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Klinični center v Ljubljani, Slovensko zdravniško društvo in Zdravniška zbornica Slovenije

Organizatorji

*Inštituti Medicinske fakultete v Ljubljani za anatomijo, histologijo z embriologijo, patologijo, mikrobiologijo in sodno medicino,
Klinike KC v Ljubljani za nuklearno medicino, torakalno kirurgijo in ginekologijo,
Onkološki inštitut, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije*

Člani organizacijskega odbora

D. Ferluga (predsednik), Z. Dolenc-Štražar (tajnik), S. Hojker (blagajnik), M. Kališnik (organizator strokovnega dela), T. Benulič, A. Dolenc, R. Golouh, M. Janko, P. Kornhausser, V. Pompe-Kirn, M. Porenta, D. Ravnik

Sourednika suplementa

M. Kališnik, M. Janko

Recenzenti

M. Kališnik, V. Pompe-Kirn, R. Golouh, M. Porenta

Lektorici za slovenščino

B. Husu, C. Tavzes

Lektorica za angleščino

O. Shrestha

Tiskanje tega suplementa so finančno omogočili

*Ministrstvo za znanost in tehnologijo in Ministrstvo za zdravstvo Republike Slovenije,
Tovarne zdravil Henning (Berlin), Krka (Novo mesto) in Lek (Ljubljana)*

Zahvala

Uredniki se zahvaljujemo gospej K. Jovanovič za pomoč pri zbiranju člankov in recenzij

TABLE OF CONTENTS

UVODNIK – EDITORIAL

Ščitnica in njene bolezni The thyroid gland and its diseases <i>Kališnik M</i>	9
---	---

ORTOLOGIJA ŠČITNICE – ORTHOLOGY OF THE THYROID GLAND

Prenatalni razvoj ščitnice in njegove nepravilnosti Normal and anomalous prenatal development of the thyroid gland <i>Vraspir-Porenta O</i>	15
Anatomija ščitnice Anatomy of the thyroid gland <i>Snoj-Cvetko E</i>	20
Histofiziologija ščitnice Histophysiology of the thyroid gland <i>Kališnik M</i>	26
Ščitnični hormoni: biokemija in učinki Thyroid hormones: biochemistry and effects <i>Kamarič L</i>	32

EPIDEMIOLOGIJA ŠČITNIČNIH BOLEZNI V SLOVENIJI – EPIDEMIOLOGY OF THYROID DISEASES IN SLOVENIA

Razpoložljivi epidemiološki podatki o nemalignih boleznih ščitnice v Sloveniji Available epidemiological data on benign diseases of the thyroid gland in Slovenia <i>Moravec-Berger D, Hojker S</i>	39
Golšavost v Sloveniji Endemic goitre in Slovenia <i>Porenta M, Hojker S, Avčin J, Budihna N</i>	46
Golšavost zaradi onesnaženosti okolja Goitre caused by environmental pollution <i>Porenta M, Krašovec F</i>	51
Epidemiološke značilnosti raka na ščitnici v Sloveniji Epidemiological features of thyroid cancer in Slovenia <i>Pompe-Kirn V</i>	58

Vnetja ščitnice

Inflammations of the thyroid gland 66
Dolenc-Stražar Z

Evtirotična in hipertirotična struma

Euthyrotic and hyperthyrotic goiter 70
Dolenc-Stražar Z

Citodiagnostika subakutnega de Quervainovega tiroiditisa

Cytodiagnosis of subacute thyroiditis de Quervain 74
Bizjak-Schwarzbartl M, Zupanc D

Aspiracijska biopsija v diagnostiki bolezni ščitnice

Aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid lesions 79
Us-Krašovec M, Auersperg M

Klasifikacija tiroidnih tumorjev

Classification of thyroid tumours 85
Golouh R

Natančnost intraoperativne patološke preiskave pri boleznih ščitnice

Accuracy of intra-operative pathological evaluation in diseases of the thyroid gland 88
Golouh R, Auersperg M, Bračko M

Tumorji ščitnice, grajeni iz Hürthlejevih celic

Hürthle cell tumours of the thyroid gland 94
Zidar A, Golouh R

Citomorfološka slika Hürthlejevih tumorjev ščitnice

Cytomorphology of Hürthle cell thyroid tumours 100
Pogačnik A, Us-Krašovec M, Auersperg M

Svetlocelični tumorji ščitnice

Clear cell tumours of the thyroid gland 105
Bračko M, Golouh R

Aspiracijska biopsija v diagnostiki anaplastičnega karcinoma ščitnice

Aspiration biopsy in the diagnosis of anaplastic thyroid carcinoma 110
Us-Krašovec M, Auersperg M, Golouh R, Oblak-Ruparčič L, Bešič N, Hočevnar-Boltežar I

Predoperativna citopatološka diagnoza medularnega karcinoma ščitnice

Preoperative cytopathological diagnosis of medullary thyroid carcinoma 115
Us-Krašovec M, Auersperg M, Golouh R, Bergant D, Klobovec-Prevodnik V

Patologija primarnih limfomov ščitnice

Pathology of primary lymphomas of the thyroid gland 120
Jančar J, Bizjak-Schwarzbartl M, Petrič-Grabnar G

Žilne neoplastične in proliferativne lezije ščitnice

Vascular neoplastic and proliferative lesions of the thyroid gland 131
Lamovec J

Merske značilnosti morfometrijskih in histokemičnih metod za diagnostiko ščitničnih tumorjev Metric characteristics of stereological and histochemical methods in the diagnosis of thyroid tumours <i>Cör A, Pajer Z</i>	137
Pomen odkrivanja mutacij onkogenov ras pri tumorjih ščitnice Significance of ras oncogene mutations in human thyroid tumours <i>Poljak M, Petrovec M</i>	143
Imunski odziv proti lastnim antigenom in avtoimunske bolezni ščitnice Immunity to self-antigens and autoimmune diseases of the thyroid gland <i>Kotnik V</i>	149
Vloga citokinov pri avtoimunski bolezni ščitnice: ali so vmešani v prekinitev tolerance proti ščitničnim antigenom? The role of cytokines in autoimmune thyroid disease. Are they involved in the inhibition of tolerance against thyroid antigens? <i>Wraber B</i>	155
KLINIKA ŠČITNIČNIH BOLEZNI – CLINICAL FEATURES OF THYROID DISEASES	
Sodobna tirološka diagnostika Modern thyroid diagnostics <i>Avčin J</i>	164
Nosečnost in bolezni ščitnice Pregnancy and thyroid disease <i>Novak-Antolič Ž</i>	173
Sodobna načela operativnega zdravljenja benigne golše Modern principles of surgical treatment of benign goitre <i>Orel J, Jerman J</i>	178
Indukcijska kemoterapija pri primarno inoperabilnih diferenciranih karcinomih ščitnice Induction chemotherapy in primarily inoperable differentiated thyroid carcinomas <i>Auersperg M, Us-Krašovec M, Pogačnik A, Hočevar M, Novak B, Bešič N, Pompe F, Bergant D</i>	187
Uporaba meritev DNA na pretočnem citometru za načrtovanje kemoterapije pri diferenciranem karcinomu ščitnice Flow cytophotometric DNA measurements for planning chemotherapy in differentiated thyroid cancer <i>Auersperg M, Us-Krašovec M, Pogačnik A, Stanič K, Hočevar M, Jezershek B</i>	192
Merjenje serumskega tiroglobulina za ocenjevanje uspešnosti kemoterapije in obsevanja pri bolnikih z rakom ščitnice Measurement of serum thyroglobulin for monitoring the effectiveness of chemotherapy and irradiation in patients with thyroid carcinoma <i>Hočevar M, Auersperg M</i>	198
Anaplastični karcinom ščitnice – prognostični dejavniki Anaplastic thyroid carcinoma – prognostic factors <i>Bešič N, Auersperg M, Us-Krašovec M, Golouh R, Petrič-Grabnar G, Pogačnik A, Stare J</i>	204

Klinična slika medularnega raka ščitnice

Clinical features of medullary thyroid carcinoma

Bergant D, Auersperg M

210

Malignni limfomi ščitnice – klinična slika in zdravljenje

Malignant lymphomas of the thyroid gland: Clinical features and treatment

*Petrič-Grabnar G, Bizjak-Schwarzbartl M, Jančar J, Auersperg M, Vodnik-Cerar A,
Vovk M, Fidler-Jenko M*

217

Uvodnik:

Ščitnica in njene bolezni

Miroslav Kališnik

Za letošnje Plečnikovo spominsko srečanje, ki bo posvečeno ščitnici in njenim boleznim, so avtorji napisali 34 člankov, razvrščenih v 4 poglavja: ortologija ščitnice, epidemiologija ščitničnih bolezni v Sloveniji, patologija ščitnice in klinika ščitničnih bolezni. Članki predstavljajo celovit in sodoben pregled našega vedenja o ščitnici in njenih boleznih. V uvodniku je nakazana vsebina vseh člankov.

Letošnje Plečnikovo spominsko srečanje bo posvečeno ščitnici in njenim boleznim. Organizirajo ga Inštitut MF za anatomijo, histologijo z embriologijo, patologijo, mikrobiologijo in sodno medicino v sodelovanju s Klinikami KC za nuklearno medicino, torakalno kirurgijo in ginekološko kliniko, Onkološkim inštitutom ter Inštitutom za varovanje zdravja Republike Slovenije. Izvirni namen teh srečanj je ponuditi slovenskim zdravnikom vseh specialnosti sodoben in zaokrožen pregled vedenj in znanj o določeni tem, pomembni za nacionalno patologijo in razvoj medicinske znanosti, v govorjeni in tiskani besedi. Ta pregled naj bo obogaten s strokovnimi in znanstvenimi izkušnjami domačih avtorjev.

Avtorji letošnjega Plečnikovega spominskega srečanja so pripravili 34 člankov. Razvrstili smo jih v štiri poglavja: ortologija ščitnice, epidemiologija ščitničnih bolezni v Sloveniji, patologija ščitnice in klinika ščitničnih bolezni.

V **ortološkem poglavju** so štirje pregledni članki. Olga Vraspir-Porenta opisuje normalni prenatalni razvoj ščitnice ter njegove nepravilnosti v obliki in aberantne lokalizacije. Erika Snoj-Cvetko v članku o anatomiji ščitnice podaja za kliniko pomembna osnovna dejstva o makroskopski anatomiji in topografiji žleze. Miroslav Kališnik opiše mikroskopsko zgradbo folikularnih in parafolikularnih celic in strome ter funkcionalni pomen teh struktur. Povzame nekatere publikacije svoje raziskovalne skupine, da bi osvetlil soodvisnost obeh vrst parenhimskih celic ter vlogo intratiroidnih tkivnih bazofilcev. Ljubica Kamarić opisuje biosintezo tiroksina in trijodtironina, njuno vskladiščenje v žlezi, sekrecijo v kri, transport s plazemskimi beljakovinami, presnovo teh hormonov v celicah ciljnih tkiv in učinke hormonov na celični ravni s poudarkom na jedrih receptorjih.

Tudi poglavje o **epidemiologiji ščitničnih bolezni** obsega štiri članke. Daša Moravec-Berger in Sergej Hojker prikažeta razpoložljive epidemiološke podatke o nemalignih boleznih ščitnice v Sloveniji. Navajata podatke pilotske študije za Ljubljano o visoki prevalenci gošče, enako incidenco avtoimunske hipertiroze in hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva, majhno izločanje joda v urinu in majhno količino joda v kolostrumu. Miran Porenta s sod. v prvem članku podaja nekatere epidemiološke in geografske značilnosti endemske gošče v Sloveniji. Prevalenca gošavosti je glede na 40-letno jedno profilakso prevelika. Incidenca avtoimunskih bolezni ščitnice se veča tudi med otroki. Podaja fiziološke potrebe po vnosu joda s hrano glede na starost in načela preventive. Miran Porenta in Franc Krašovec v drugem članku navajata nekatere pomembne strumogene snovi, ki so značilne za slovenske ekološke razmere. Poudarjata potrebo po prospektivni epidemiološki študiji gošavosti v Sloveniji. Vera Pompe-Kirn podaja podroben epidemiološki opis gibanja incidence in preživetja bolnikov z rakom ščitnice v Sloveniji ter pregled izsledkov analitičnih epidemioloških raziskav v svetu. Po podatkih Registra raka za Slovenijo sodi naša država med tiste z relativno majhnim tveganjem zbolevanja za rakom ščitnice.

Poglavje o **patologiji ščitnice** obsega 17 člankov, od teh 6 preglednih in 11 strokovnih. Zvezdana Dolenc-Stražar v prvem preglednem članku predstavlja vnetja ščitnice od akutnih do kroničnih, s poudarkom na makroskopski in histopatološki sliki, ki lahko izključi sum na karcinom pri kroničnih tiroiditisih. V drugem preglednem članku predstavlja difuzne in nodularne hiperplazije ščitnice ter njihovo razločevanje od pravih tumorjev ščitnice. Marija Bizjak-Schwarzbartl na osnovi izkušenj pri 41 bolnikih s subakutnim tiroiditisom de Quervain poudarja pomen tankoigelne aspiracijske biopsije. Marija Us-Krašovec in Marija Auersperg ugotavljata, da je aspiracijska biopsija varna, hitra in zanesljiva metoda, ki posreduje najbolj specifične podatke o patološkem procesu in je zato priporočljiva kot prva v diagnostičnem postopku patoloških procesov v ščitnici. Rastko Golouh

prikazuje zadnjo verzijo klasifikacije ščitničnih tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije in našteje nekaj novih vrst tumorjev, ki jih ni mogoče vključiti vanjo. Rastko Golouh s sod. na osnovi analize 213 zaporednih primerov ščitničnih vzorcev ugotavlja, da je intraoperativna preiskava pri boleznih ščitnice specifična, ne pa posebno občutljiva metoda. Andreja Zidar na temelju analize materiala 865 bolnikov s tumorji Hürtlejevih celic sklepa, da je na osnovi izključno histoloških kriterijev mogoče z veliko zanesljivostjo uvrstiti te tumorje med benigne ali maligne. Ana Pogačnik s sod. pa na podlagi rezultatov študije 19 histološko potrjenih adenomov Hürtlejevih celic in 14 karcinomov Hürtlejevih celic potrjuje mnenje, da na osnovi citološke analize vzorca iz aspiracijske biopsije s tanko iglo ni mogoče zanesljivo diferencirati adenomov in karcinomov. Matej Bračko in Rastko Golouh sta med več kot 1700 biopsijami ščitnice našla 6 benignih in 2 maligna svetlocelična tumorja, ki sta jih analizirala histokemično, imunohistokemično in elektronsko-mikroskopsko ter spremljala potek bolezni. Potrjujeta sodobno mnenje, da svetlocelični tumorji ne predstavljajo enotne entitete, temveč lahko pride do svetlocelične spremembe v vseh vrstah malignih in benignih ščitničnih tumorjev. Marija Us-Krašovec s sod. na temelju mikroskopske preiskave materiala 113 bolnikov z anaplastičnim karcinomom ščitnice ugotavlja, da je aspiracijska biopsija zanesljiva, praktična in varna metoda, ki pri več kot 90 % bolnikov prihrani kirurško biopsijo in omogoči, da pričnemo bolnika zdraviti. Ista avtorica s sod. je pregledala vzorce aspiracijske biopsije 41 bolnikov z medularnim karcinomom ščitnice; ugotavlja, da je citopatološka diagnoza medularnega karcinoma ščitnice ob uporabi barvanja po Giemsu in imunocitokemične reakcije na kalcitonin in karcinoembrionalni antigen hitra, enostavna in točna. Janez Jančar s sod. prikazuje 16 primerov malignih limfomov ščitnice, ki so jih analizirali citološko, histološko in imunohistološko. Janez Lamovec je našel v arhivu Oddelka za patologijo Onkološkega inštituta v Ljubljani v zadnjem 20-letnem obdobju le dva primera papilarne endotelijske proliferacije, ki sta bila povsem benigna, in 2 primera zelo agresivnega tumorja angiosarkoma, ki sta hitro privedla do smrti bolnika. Andrej Čör in Zdenka Pajer sta v raziskavi na 10 primerih histološko normalnih mišjih ščitnic, 10 primerih hipertrofije žleze, 8 primerih folikularnih adenomov in 10 primerih folikularnih karcinomov ščitnice primerjala merske značilnosti povprečnega volumna jeder folikularnih celic z metodo nukleatorja in povprečnega števila zrn $Ag-NOR$ v jedru. Obe metodi sta uporabni za diagnostiko folikularnih tumorjev ščitnice, vendar je metoda štetja zrn $Ag-NOR$ veljavnejša, natančnejša in gospodarnejša. Mario Poljak in Miroslav Petrovec v preglednem članku pokazuje, da predstavljajo mutacije v onkogenih **ras** zgodnjo stopnjo v razvoju tumorjev ščitnice. Doslej zbrani podatki pa kažejo, da prisotnost ali odsotnost teh onkogenov nima prognoistične veljave. Vladimir Kotnik v naslednjem preglednem članku predstavlja mehanizme nastanka imunske tolerance in avtoimunosti, posebno avtoimunosti pri boleznih ščitnice, ki je posledica spodbude imunske zmognosti celic z lastnimi ščitničnimi antigeni. Branka Wraber je proučevala sintezo interleukina 2 in topnega receptorja zanj v celičnih kulturah mononuklearnih celic iz venske krvi bolnikov z avtoimunsko hipertirozo in zdravih darovalcev. Ugotovila je, da je sinteza obeh snovi pri bolnikih z avtoimunsko hipertirozo pomembno večja od normalne.

Poglavje **klinika ščitničnih bolezni** vsebuje 3 pregledne in 6 strokovnih, skupaj torej 9 člankov. Jurij Avčín prikazuje sodobne tirolške diagnostične metode. Dobri anamnezi naj sledijo morfološke preiskave, med katere šteje inspekcijo, fizikalno preiskavo ter ultrazvočno, scintigrafsko in rentgensko slikanje. Pomembna je tudi ultrazvočno vodena tankoigelná biopsija žleze. Funkcijske preiskave pa obsegajo določanje koncentracije serumskega tirotropina, prostega ali vezanega tiroksina in trijodtironina, tiroglobulina, tirov protiteles proti ščitnični peroksidazi in tiroglobulinu ter ščitnico stimulirajočih imunoglobulinov. Živa Novak-Antolič prikazuje, kakšne nezaželene učinke ima nepravilno delovanje ščitnice na nosečo mater in na plod ter predlaga timski pristop k reševanju teh problemov. Janez Orel in Jože Jerman izčrpno obravnavata sodobna načela operativnega zdravljenja benigne golše. Marija Auersperg s sod. v prvem članku pokaže, kako z načrtovano kemoterapijo samo ali v kombinaciji z obsevanjem dosežejo hitro zmanjšanje velikih, inoperabilnih, diferenciranih rakov ščitnice, s čimer omogočijo kirurško odstranitev tumorja in dosežejo izboljšano kvaliteto življenja. V drugem članku ista avtorica s sod. poroča o uporabnosti meritev DNA na pretočnem citofotometru za načrtovanje kemoterapije pri diferenciranem karcinomu ščitnice. Marko Hočevar in Marija Auersperg sta spremljala učinkovitost zdravljenja 26 bolnikov z diferenciranim, primarno inoperabilnim, recidivnim ali metastatičnim rakom ščitnice razen s standardnimi metodami še z meritvami serumskega tiroglobulina; po njunem mnenju bi ta preiskava v prihodnosti lahko nadomestila nekatere dražje in za bolnika bolj obremenjujoče preiskave. Nikola Bešić s sod. je spremljal 126 bolnikov z anaplastičnim karcinomom ščitnice. Prognoza pri teh bolnikih je slaba. Najslabšo prognozo imajo bolniki, ki opažajo rast tumorja manj kot tri mesece, ki imajo že ob prvem pregledu dokazane oddaljene zasevke, tumor premera 16 cm

ali več ter masivno anaplastično infiltracijo žleze. Damijan Bergant in Marija Auersperg prikazujeta klinično sliko 42 bolnikov z medularnim rakom ščitnice. Gabrijela Petrič-Grabnar s sod. je retrogradno analizirala 16 bolnikov s primarnim ne-Hodgkinovim malignim limfomom ščitnice. Prevladovali so limfomi z visoko stopnjo malignosti. S kemoterapijo in obsevanjem se je večina bolnikov pozdravila; bolezen se je ponovila le pri eni bolnici, ki je bila zdravljena z operacijo in obsevanjem.

Članki, ki so jih pripravili avtorji za letošnje Plečnikovo spominsko srečanje, predstavljajo celovit in sodoben pregled našega znanja o ščitnici in njenih boleznih. Objavljeni v tem suplementu so dostopni vsem slovenskim zdravnikom, ki si želijo osvežiti svoje poznavanje te problematike.

Editorial

The thyroid gland and its diseases

Miroslav Kališnik

This year's Plečnik Memorial Seminar, which will be devoted to the thyroid gland and its diseases, comprises 34 articles classified under the following four headings: orthology of the thyroid, epidemiology of thyroid diseases in Slovenia, pathology of the thyroid, and clinical features of thyroid diseases. The articles represent a comprehensive current review of our knowledge of the thyroid and its diseases. The present introduction briefly summarises the contents of each individual article.

This year's Plečnik Memorial will be dedicated to the thyroid gland and its diseases. The organizers are the Institutes of Anatomy, Histology and Embryology, Pathology, Microbiology, and Forensic Medicine of the Medical Faculty, in collaboration with the University Departments of Nuclear Medicine, Thoracal Surgery and Gynecology of the Clinical Center together with the Institute of Oncology and the Institute of Health Protection of the Republic Slovenia. The basic aim of these meetings is to provide Slovenian physicians of different specialities with an up-to-date and complete review of knowledge on a particular topics relevant for the national pathology and progress of medical science. This review, in both spoken and written form, should be implemented by professional and scientific experience of national authors.

The authors of this year's Plečnik Memorial have prepared 34 articles, which are classified under the following four headings: orthology of the thyroid, epidemiology of thyroid diseases in Slovenia, pathology of the thyroid, and clinical features of thyroid diseases.

The chapter on **orthology** comprises four review articles. Olga Vraspir-Porenta describes a normal prenatal development of the thyroid as well as irregularities in its form and aberrant localizations. In her article on the anatomy of the thyroid, Erika Snoj-Cvetko points out some clinically relevant basic facts on macroscopic anatomy and topography of this gland. Miroslav Kališnik describes the microscopic structure of follicular and parafollicular cells and stroma, pointing out the functional importance of these structures. He further summarises some reports by his research group in order to explain the correlation between both types of parenchymal cells, as well as the role of intrathyroid mast cells. The article by Ljubica Kamarić is concerned with the biosynthesis of thyroxin and triiodothyronine, their accumulation in the gland, secretion into the blood, transport by means of plasma albumins, the metabolism of these hormones in target tissue cells, as well as with the effects of the hormones at cell level with the emphasis on nuclear receptors.

The chapter on **the epidemiology of thyroid diseases** also consists of four articles. In their contribution Daša Moravec-Berger and Sergej Hojker present the available epidemiological data on nonmalignant diseases of the thyroid in Slovenia. The reported results of a pilot study for Ljubljana show evidence of a high prevalence of goiter together with an equally high incidence of autoimmune hyperthyrosis and autonomous tissue associated hyperthyrosis, low iodine excretion in the urine, and low iodine content in the colostrum. In their first article Miran Porenta and coworkers present some epidemiological and geographical characteristics of endemic goiter in Slovenia. In view of the 40-year lasting iodine prophylaxis, the prevalence of goiter appears too high. The incidence of autoimmune diseases of the thyroid is also on increase among children. Physiological needs for iodine intake by food according to age and preventive measures are stated as well. In the second article by Miran Porenta and Franc Krašovec, some relevant strumogenic substances typical for the ecological conditions in Slovenia are stated. The need for a prospective epidemiological study of goiter in Slovenia is pointed out. Vera Pompe-Kirn provides a detailed epidemiologic description of the trends of incidence and the survival of patients with thyroid cancer in Slovenia together with a review of the results of relevant analytical epidemiological studies in the world. According to the data of the Cancer Registry of Slovenia, this country is among those with a relatively low risk of thyroid cancer.

The chapter dedicated to **pathology of the thyroid** comprises 17 articles (6 review and 11 professional). In her first review article, Zvezdana Dolenc-Stražar presents inflammatory diseases of the thyroid, covering both acute and chronic conditions, with the emphasis on their macroscopic and histopathological features which may serve as a criterium to exclude suspected carcinoma in chronic thyroiditis. The author's second review article deals with diffuse and nodular hyperplasias of the thyroid and their differentiation from true tumours of the thyroid. Based on her study of 41 patients with subacute thyroiditis de Quervain, Marija Bizjak-Schwarzbartl points out the importance of fine needle aspiration biopsy. Marija Us-Krašovec and Marija Auersperg report aspiration biopsy to be a safe, quick and reliable method able to provide the most specific data on the pathologic process; therefore, this investigation is recommended as first in the diagnostic workup of pathological processes of the thyroid. Rastko Golouh presents the last version of the classification of thyroid tumours by the World Health Organization, pointing out a few new tumour types that cannot be classified by this system. Based on their analysis of 213 consecutive thyroid samples, Rastko Golouh and his coworkers find intraoperative investigation of the thyroid to be a specific though not a particularly sensitive method. Having analysed the samples of 865 patients with Hürthle cell tumours, Andreja Zidar draws a conclusion that the differentiation of these tumours into benign and malignant ones solely by means of histological criteria is highly reliable. Based on the results of their study of 19 histologically confirmed adenomas and 14 carcinomas of the Hürthle cells, Ana Pogačnik and her coworkers support the belief that the differentiation between adenomas and carcinomas by means of cytological examination of fine needle aspiration biopsy is not reliable. Matej Bračko and Rastko Golouh report on 6 benign and 2 malignant clear-cell tumours found among more than 1700 thyroid biopsies performed; in the latter two cases histochemical, immunohistochemical and electron-microscopic investigations were performed, and the course of the disease followed up. The obtained results are consistent with the recently prevailing belief that clear-cell tumours should not be regarded as a uniform entity but rather as a phenomenon that can occur in all types of malignant and benign tumours of the thyroid. From the results of their microscopic studies of the samples from 113 patients with anaplastic thyroid carcinoma, Marija Us-Krašovec and her coworkers derive a conclusion that aspiration biopsy can be regarded as a reliable, practical and safe method which renders surgical biopsy unnecessary in over 90% of cases, and enables treatment to be started without delay. The same authors have reviewed aspiration biopsy samples of 41 patients with medullary thyroid carcinoma; they find that cytopathological diagnosis of medullary thyroid carcinoma, when using staining by Giemsa and immunocytochemical reactions for calcitonin and carcinoembryonic antigen, is fast, simple and accurate. Janez Jančar and coworkers present 16 cases of malignant lymphomas of the thyroid which were analysed by cytological, histological and immunohistological methods. Janez Lamovec reports only 2 cases of papillary endothelial proliferation found in the files of the Department of Pathology of the Institute of Oncology in Ljubljana during the last 20-year period – both cases were unequivocally benign. There were also 2 cases of highly invasive angiosarcomas which soon led to death of the patients. Andrej Cör and Zdenka Pajer report the results of their study carried out on 10 histologically normal murine thyroids, 10 hypertrophic lesions, 8 follicular adenomas and 10 follicular carcinomas of the thyroid; the measured characteristics of an average volume of follicular cell nuclei obtained by the nucleator method were compared by the average number of Ag-NOR grains in the nucleus. Both methods are found to be useful for the diagnosis of follicular thyroid tumours, however, the method by means of Ag-NOR grain count has proved more reliable, accurate and economic. In their review article Mario Poljak and Miroslav Petrovec confirm that oncogene *ras* mutations represent an early stage in the development of thyroid tumours. The data oncogene *ras* mutations represent an early stage in the development of thyroid tumors. The data collected so far, however, indicate that the presence or absence of these oncogenes has no prognostic value. The review article by Vladimir Kotnik presents the mechanisms of the onset of immune tolerance and autoimmunity, and particularly of the autoimmunity in thyroid diseases, which appears as a result of the stimulation of immunocompetent cells with own thyroid antigens. Branka Wraber studied the synthesis of interleukin 2 and its soluble receptor on the cell cultures of mononuclear cells from the venous blood of patients with autoimmune hyperthyrosis and from healthy donors. The synthesis of both substances in patients with autoimmune hyperthyrosis significantly exceeded normal values.

The chapter **clinical features of thyroid diseases** consists of altogether 9 articles (3 review and 6 professional ones). Jurij Avčín presents up-to-date approaches to the thyroid diagnostics. A detailed anamnesis should be followed by morphologic investigations comprising inspection, physical examination as well as ultrasonography, scintiscan and radiography. US-guided fine needle

aspiration biopsy of the node is also relevant. Functional examinations include the determination of serum thyrotropin concentration, free or bound thyroxine and triiodothyronine, thyroglobulin, as well as of the titers of antibodies against thyroid peroxidase and thyroglobulin and thyroid stimulating immunoglobulins. Živa Novak-Antolič calls attention to the adverse effects of thyroid dysfunction on the pregnant woman and fetus, and suggests that these problems should be solved by team approach. Janez Orel and Jože Jerman give a detailed overview of modern principles in the surgical treatment of benign goiter. In their first article Marija Auersperg and coworkers report on the effectiveness of individually planned chemotherapy alone or in combination with irradiation for rapid reduction of large, inoperable, differentiated thyroid cancer, which renders surgical removal of the tumour feasible and improves the quality of patient's life. In their second article the same author and her coworkers report on the use of flow-cytophotometric DNA measurements for planning chemotherapy in differentiated thyroid carcinoma. Marko Hočevar and Marija Auersperg followed the effectiveness of therapy in 26 patients with differentiated primarily inoperable recurrent or metastatic cancer of the thyroid by means of standard methods as well as by measuring the levels of serum thyroglobulin; the authors believe that in the future this investigation could replace some more expensive and more aggressive methods. Nikola Bešić and coworkers followed up 126 patients with anaplastic thyroid carcinoma. The prognosis in these patients is generally poor. The worst prognosis is associated with those who have less than 3 month history of tumour growth, presence of distant metastases confirmed already on the first examination, tumour diameter of 16 cm or more, and massive anaplastic infiltration of the gland. Damijan Bergant and Marija Auersperg present clinical features of 42 patients with medullary thyroid cancer. Gabrijela Petrič-Grabnar and her coworkers have carried out a retrograde analysis of 16 patients with primary non-Hodgkin malignant lymphoma of the thyroid. Lymphomas of high grade malignancy were prevailing. Most of the patients were cured by means of chemotherapy and irradiation; only one patient, treated by surgery and irradiation, presented with a recurrence.

The articles submitted for presentation at this year's Plečnik Memorial meeting represent a comprehensive and current review of our knowledge of the thyroid and its diseases. Published in form of a monograph, these works will be accessible to all Slovenian physicians interested in upgrading their knowledge of the appointed medical problems.

Prenatalni razvoj ščitnice in njegove nepravilnosti

Normal and anomalous prenatal development of the thyroid gland

Olga Vrspir-Porenta

Inštitut za histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Združitev dvojnih zasnov, morfološka diferenciacija ščitnice, skladiščenje jodida, sinteza tiroglobulina in jodiranje trajajo brez vpliva hipofize in hipotalamusa do dvanajstega tedna razvoja. Pri nadaljnji rasti, razvoju in funkciji žleze sta potrebna hormona tiroliberin in tirotropin, ki se začneta izločati s histofiziološko diferenciacijo hipotalamo-hipofiznega sistema. Nakazane so možne razvojne nepravilnosti v obliki in položaju žleze in našete aberantne lokalizacije parenhima v sosednjih tkivih.

Ključne besede: medialna in lateralna zasnova, histofiziologija, ektopična žleza

The fusion of dual primordia, morphological differentiation of the thyroid gland, deposition of the iodide, thyroglobuline synthesis and iodination takes place without the influence of hypothalamo-hypophyseal system until the twelfth week of human development. With histophysiological differentiation of hypothalamo-hypophyseal system thyroliberin and thyrotrophin are produced. They have significant effect on further development, growth and function of the gland. Possible abnormalities in the shape and position, as well as aberrant localizations of the gland parenchyma are presented.

Key words: medial and lateral primordia, histophysiology, ectopic gland

Uvod

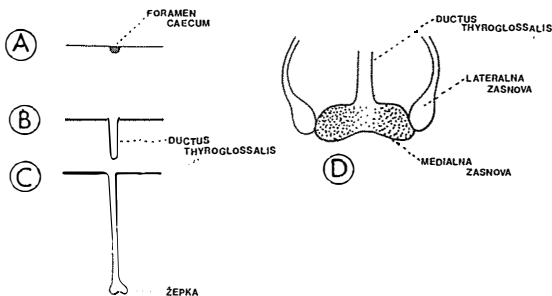
Ščitnica je organ, ki se zasnuje v zgodnjem obdobju embrionalnega razvoja. V zgodnjem fetalnem obdobju pa že izdeluje in skladišči hormone. Z mesta nastanka se seli in pri tem pride v stik s številnimi tkivi, ki lahko ovirajo njeno potovanje in povzročijo nepravilnosti v njenem razvoju in funkciji.

Za razumevanje anomalij v anatomiji, topografiji in fiziologiji ščitnice je nujno poznati pravilen kronološki, morfološki in fiziološki potek razvojnih dogodkov. Slikovit prikaz prenatalnega razvoja je podal Kollmann v svojem atlasu¹ leta 1907. Od takrat naprej so napredovali bolj fiziološki kot deskriptivni podatki o razvoju te žleze. V prvih dvanajstih tednih poteka morfološka diferenciacija ščitničnega

tkiva neodvisno od hipotalamusa in hipofize. Šele v štirinajstem tednu začne vplivati tirotropin (TSH) hipofize in tiroliberin (TRH) hipotalamusa na normalno fiziološko aktivnost žleze.²

Dvojna zasnova žleze

Ščitnica nastaja iz dveh ločenih zasnov: enojne medialne in parnih lateralnih (slika 1).



Slika 1. Razvoj ščitnice iz medialne (A, B, C) in lateralne (D) zasnov.¹³

Figure 1. Development of thyroid gland from medial (A, B, C) and lateral (D) primordium.¹³

Medialna zasnova

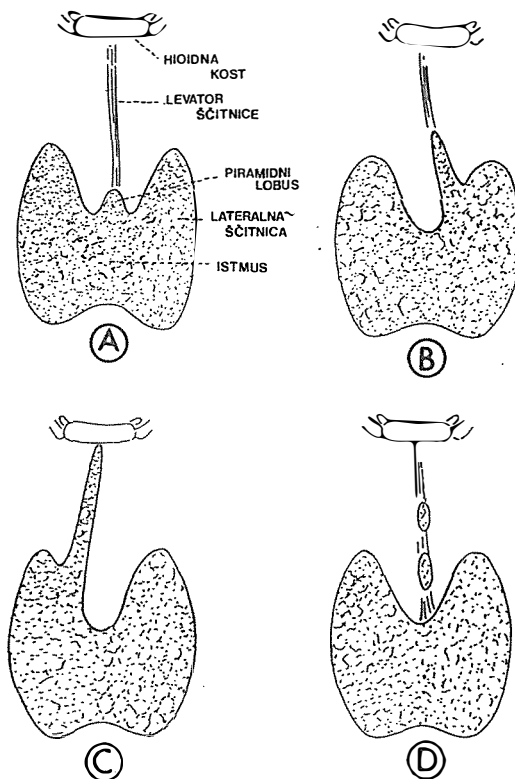
Med medialnim delom prvega in drugega škržnega loka je ob koncu tretjega tedna prenatalnega razvoja viden del zasnove za jezik kot epitelijska izboklina-tuberculum impar. Za njo se entoderm faringealnega črevesa ugrezne pod površino v obliki žepka - ductus thyroglossalis.³ Mesto ugrezanja - foramen caecum (slika 1) je v bližini endotelija trunkusa aorte. To mesto pozneje najdemo na vrhu terminalnega sulkusa jezika. Duktus se v kaudalnem delu razcepi v dva mešička, ki začneta descendirati skupaj z velikimi krvnimi žilami in srcem, ventralno od zasnove za larinks in trahejo.

Ductus thyroglossalis med šestim in osmim tednom⁴ postopoma atrofira, se zdrobi na manjše koščke in izgine. Po njegovi involuciji se preostala žepka razraščata bilateralno. V centralnem delu ostaneta povezana z istmusom. V sedmem tednu dosežeta svoje dokončno mesto v višini prvih trahealnih hrustancev.⁵ Pri človeku se v 50% primerov najbolj kaudalni del duktusa ne razgradi in ostane povezan z istmusom kot piramidni reženj (slika 2).

Do devetega tedna (predkoloidni stadij razvoja) ščitnico sestavljajo celični trakovi in plošče. Od desetega do trinajstega tedna je v špranjah med celicami koloid (koloidni stadij razvoja). V štirinajstem tednu so v žlezi že številni folikli izpolnjeni s koloidom. Foliklove celice so pridobile obilico zrnatega endoplazemskega retikuluma (ZER), Golgijev aparat (GA) in lizosome (LIZ). Okolni mezenhim s krvnimi žilami se je vgradil med žlezne celice kot intersticij.

Lateralna zasnova

Po mnenju večjega števila avtorjev nastaja lateralni del ščitnice iz entoderma četrtega ali petega škržnega žepa, ki se imenuje ultimobranhialno telo.^{3,6} Celice v njem proliferirajo, svetlina izgine. V sedmem tednu izgubi povezavo s škržnim črevesom. Solidna masa celic najprej obda zgornji lateralni del medialnega zastavka, potem pa se z njim združi; nato postane izvor celic C ali parafolikularnih celic. Te celice pripotujejo v ultimobranhialno telo iz nevalne letvice.^{7,8} V žlezi so vidne že v enajstem tednu.

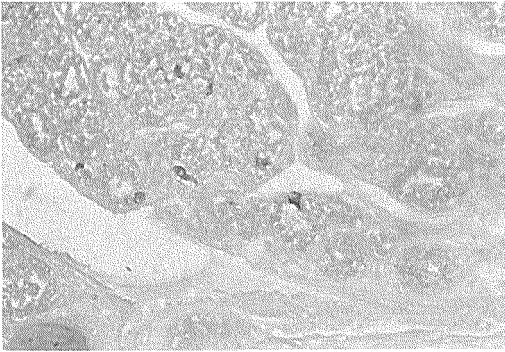


Slika 2. Variacije v razvoju piramidnega lobusa.¹⁵ A Izstop iz istmusa, B izstop iz levega režnja, C lokalizacija do hioidne kosti, D ostanki v obliki otočkov ščitničnega tkiva.

Figure 2. Developmental variations of pyramidal lobe.¹⁵ A Isthmus origin, B Left lobe origin, C Localization reaching hyoid bone, D Insular rests of thyroid tissue.

V 14. tednu postanejo imunoreaktivne na kalcitonin⁹ (slika 3). Zdi se, da specifična interakcija celic med medialnim in lateralnim zastavkom vpliva na nastanek ultimobranhialnega deleža foliklov v ščitnici. Sugiyama⁷ je našel, da se ultimobranhialni zastavek po združitvi z medialno zasnovo razdeli v dva dela: centralno epitelijsko cisto in periferno komponento, sestavljeno iz celičnih skupin, ki se razporejajo okrog foliklov kot parafolikularne celice. Postnatalno centralne celice večinoma izginejo, če ostanejo, ustrezajo t.i. solidnim celičnim gnezdrom.¹⁰ Faktorji, ki pri človeku vplivajo na združitve, niso docela pojasnjeni. Po dosedanjih študijah ekspanzija medialnega zastavka v kaudalni in lateralni smeri inhibira nadaljnjo rast

ultimobranhialnega telesa. Podobno pa migracija ultimobranhialnega telesa kontrolira razvoj medialnega zastavka.



Slika 3. Parafolikularne celice v 13.tednu razvoja. Barvanje: Grimelius, obj. 25 x.
Figure 3. Parafollicular cells in the 13th week of development. Staining: Grimelius, obj. x 25.

Histofiziologija

Histofiziologijo ščitnice je potrebno obravnavati skupaj s hipotalamo-hipofiznim sistemom, ker so te strukture že prenatalno od 14. tedna naprej tesno povezane in funkcionirajo samostojno, neodvisno od materinih hormonov. Znano je namreč, da je placenta sesalcev¹¹ neprepustna ali zelo malo prepustna za trijodtironin (T3), tiroksin (T4), reverzni trijodtironin (rT3) ter za hipofizni tiotropin (TSH). Tiroliberin (TRH) in jod pa prehajata skozi placento in ju je zaradi zaščite ploda treba upoštevati pri strategiji zdravljenja ščitničnih bolezni mater v nosečnosti.¹² Kakšen je učinek placentinega TSH na razvoj, danes še ni docela jasno.⁵

Ontogenetska histofiziologija hipotalamo-hipofizno-ščitničnega sistema je kronološko strnjeno prikazana v tabeli 1.

Nepravilnosti v razvoju medialne zasnove

Nepravilnosti v obliki žleze.³

Piramidni lobus se tako pogosto razvija, da ga imamo za normalen pojav v ščitnici. Izvira iz istmusa (slika 2) ali iz enega od obeh lobusov. Lahko izgubi zvezo s ščitnico in se razbije v več fragmentov. Je zelo kratek ali pa sega vse do hoidne kosti.

En reženj ščitnice lahko manjka ali pa je močno zakrnel (slika 4).

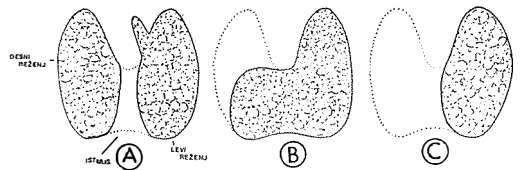
Nepravilnosti v položaju žleze³

Jezična ščitnica (slika 5) nastane, ker žleza ne descendira z mesta zasnove. Lahko je lokalizirana v sluznici dorzuma jezika ali v notranjosti jezične muskulature.

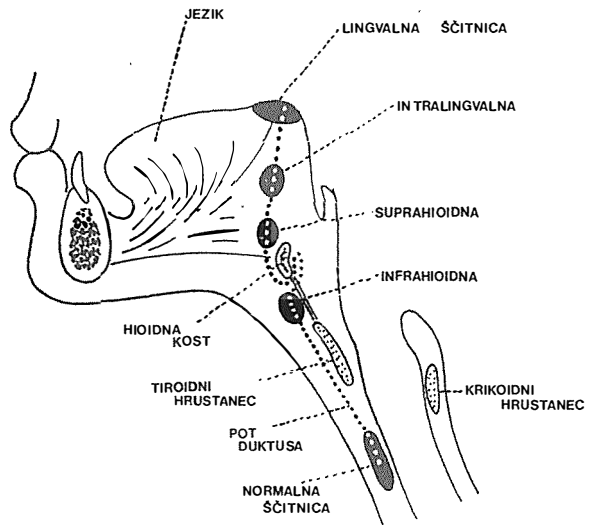
Suprahoidna in infrahoidna ščitnica sta locirani nad ali pod jezično kostjo.

Intratorakalna ščitnica leži v prsnem košu, ob njej je lahko razvita normalna žleza.

Ektopično tkivo ščitnice se lahko pojavi v larinksu in traheji,¹³ substernalno v preaortalni regiji, perikardiju in v srcu.¹⁴ Poseben problem predstavlja ektopično tkivo v cervikalnih bezgavkah. Nekateri patologi^{15, 16} dopuščajo mož-



Slika 4. Nepravilnosti v razvoju ščitničnih režnjev.¹⁵
A Manjka istmus, B majhen reženj, C nerazvit reženj.
Figure 4. Abnormalities in development of thyroid lobes.¹⁵ A Isthmus is absent, B Small lobe, C Undeveloped lobe.



Slika 5. Normalna medialna zasnova za ščitnico in možni ostanki tiroglosalnega duktusa.¹⁵
Figure 5. Normal medial origin of thyroid gland and possible rests of ductus thyroglossalis.¹⁵

Tabela 1. Kronologija razvoja hipotalamo-hipofizno-ščitničnega sistema.**Table 1.** The developmental chronology of hypothalamo-hypophysial-thyroid gland system.

Teden	Ščitnica	Hipotalamus Hipofiza
Week	Thyroid	Hypothalamus Hypophysis
3.	zasnova	zasnova
3.	primordium	primordium
5.	predkoloidni stadij	Rathkejev žep
	descensus	žepek diencefalona
5.	precoloidal stage	Rathkey's pouch
	descensus	pouch in diencephalon
7.	dokončno topografsko mesto	morfološka diferenciacija
	ZER, GA, LIZ v celicah	
	sinteza tiroglobulina	
7.	terminal topographic place	morphological
	of GER, GA, LY in the cells	differentiation
	thyroglobulin synthesis	
10.–12.	koloidni stadij	
	skladiščenje jodida	sinteza TRH in TSH,
	oksidacija jodida	gonadoliberina
	sinteza T4, rT3, T3 in somatostatina	
	parafolikularne celice	
10.–12.	coloidal stage	
	deposit of iodide	synthesis of TRH, TSH,
	oxidation of iodide	gonadoliberin
	synthesis of T4, rT3, T3	and somatostatin
	parafollicular cells	
13.–18.	zorenje parenhima	zorenje hipofiznega
	večanje foliklov	portalnega sistema
	senzibilnost za TSH	kontrola povratne
	sinteza kalcitonina	negativne zveze
13.–18.	maturing of thyroid parenchima	maturing of portal
	follicular growth	pituitary system
	sensibility for TSH	feed back control
	synthesis of calcitonin	
18.–22.	porast sekrecije T4	porast sekrecije TSH
18.–22.	increase of T4 secretion	increase of TSH
		secretion
26.–28.	morfolologija in funkcija	morfolologija in funkcija
	dokončno razviti	dokončno razviti
	odziv ciljnih organov	odziv ciljnih organov
26.–28.	morphology and function	morphology and function
	definitively developed	definitively developed
	response of target organs	response of target organs

nost aberantnega tkiva ščitnice v bezgavki, če je bilo le-to lokalizirano v kapsuli in ne v notranjosti bezgavk. Večina avtorjev⁵ meni, da je katerokoli ščitnično tkivo v bezgavki - ne glede na lokacijo - metastaza ščitničnega raka v to bezgavko.

Zaradi nepravilne involucije tiroglosalnega duktusa lahko nastanejo *ciste*, *fistule* z zunanjim ali notranjim odpiranjem ali *malignomi*.

Nepravilnosti v razvoju lateralne zasnove

Če se ultimobranhialno telo nepravilno združi z medialno zasnovo, ga lahko najdemo v obliki

gnezd in otočkov solidnih ali cističnih večskladnih ploščatih celic v vratu.¹⁷

– Najbolj znana anomalija v lateralni zasnovi je *De Georgijev sindrom*,¹⁷ ki nastane zaradi nepravilnosti v razvoju tretjega in četrtega škržnega žepa in loka. Pri tem se ne razvijejo občitnice, timus in parafolikularne celice. Pogoste so tudi srčne anomalije.^{18, 19}

– V naši študiji perinatalnega razvoja parafolikularnih celic smo našli hipertrofijo in hiperplazijo le-teh pri dveh novorojenčkih z razvojnimi anomalijami črevesja.²⁰

– V ščitnici je zaradi neposredne bližine raz-

vijajočih se škržnih žepov in škržnih lokov možno najti tkivo slinavk, timusa,²¹ maščevje, hrustančevino²² in mišičnino.

Literatura

1. Kollmann J. *Handatlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen*. Jena: Gustav Fischer, 1907: 1-30.
2. Franchimont P, Legros JJ, Decornin B et al. Anterior pituitary function in human fetal life. In: Kracht J ed. *Endocrinologie der Entwicklung und Reifung*. Berlin, Heidelberg: Springer 1970; 47-57.
3. Singh I. *Human embryology for medical students*. London: The Macmillan 1978; 109-12.
4. Hamilton WJ, Mossman HW. *Human embryology*. London: The Macmillan, 1978: 323-26.
5. Li Volsi V. Morphology of the thyroid gland In: Becker K ed. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Philadelphia: Lippincot, 1990: 267-71.
6. Li Volsi V. Thyroid In: Sternberg SS ed. *Histology for pathologist*. New York: Raven Press, 1992: 301-03.
7. Sugiyama S. The embryology of the human thyroid gland including ultimobranchial body. *Ergeb Anat Entwicklungsgesch* 1971; **44**: H2, 6-110.
8. Pearce AGE, Polak JM. The neural crest origin of the endocrine polypeptide cells of the APUD series. *Gut* 1971; **12**: 783-91.
9. Leroyer-Alizon E, David L, Dubois P. Evidence for calcitonin in the thyroid gland of normal and anencephalic fetuses: Immunocytochemical localization, radioimmunoassay and gel filtration of thyroid extracts. *J Clin Endocrin Metab* 1980; **50**: 316-21.
10. Harach R. Solid cell nests of the thyroid. *J Pathol* 1988; **155**: 191-200.
11. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New Engl J Med* 1981; **304**: 702- 12.
12. Hehrmann R. Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft. *Therapiewoche* 1987; **37**: 1854-62.
13. Bone RC, Biller HF, Irwin TM. Intralaryngotracheal thyroid. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972; **81**: 424-28.
14. Pollice L, Cameso G. Struma cordis. *Arch Pathol Lab Med* 1986; **110**: 452-53.
15. Roth L. Inclusions of nonneoplastic thyroid tissue within cervical lymph nodes. *Cancer* 1965; **18**: 105-11.
16. Ibrahim NBN, Milewski PJ, Gillett R, Temple JG. Benign thyroid inclusions within cervical lymph nodes. *Aust N Z J Surg* 1981; **51**: 188-9.
17. Burke B, Wick M, Gilbert E, Drut R, Ludwig J. Thyroid C cells in Di Georgi syndrome. *Lab Invest* 1986; **54**: 2-5.
18. Kirby ML, Bockman DE. Neural crest and normal development: a new perspective. *Anat Rec* 1984; **209**: 1-6.
19. Moore KL. *The developing human*. Philadelphia: Saunders 1988; 184-86.
20. Vraspir-Porenta O, Kališnik M. Parafolikularne stanice u postnatalnom razdoblju. V: *Jugoslovenski simpozij o štitastoj žlezdi*. Zlatibor 1985; 105-10.
21. Carpenter GR, Emery JL. Inclusions in the human thyroid. *J Anat* 1976; **122**: 77-9.
22. Finkle HI, Goldman RL. Heterotopic cartilage in the thyroid. *Arch Pathol* 1973; **95**: 48-9.

Anatomija ščitnice

Anatomy of the thyroid gland

Erika Snoj-Cvetko

Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Podana so za kliniko pomembna osnovna dejstva o makroskopski anatomiji in topografiji ščitnice. Žleza leži v sprednjem delu vratu ob grlu in zgornjem delu sapnika ter ob žrelu, na katerem je pritrjena, in požiralniku. Sestavljena je iz dveh lobusov, spredaj povezana z ožino, istmusom. Žlezni parenhim obdajata vezivna kapsula in tiroidna ovojnica (fascija), ki izhaja iz pretrahealne lamine vratne fascije. Opisane so variacije oblike, velikosti in lege žleze. Arterijsko kri dovajata parni a. thyroidea superior in a. thyroidea inferior. Vensko kri pa odvajajo parne v. thyroidea superior, media in inferior. Mezgovnice se vlivajo zlasti v globoke vratne bezgavke ob veni jugularis interni in lateralno od nje, pa tudi v zgornji mediastinum. Žlezo oživčuje avtonomno živčevje, ki regulira pretok krvi skozi žlezo in verjetno tudi žlezno sekrecijo.

Ključne besede: makroskopska anatomija, ščitnica, topografija

General facts of clinical importance for gross anatomy and topography of the thyroid gland are described. The gland lies in the visceral part of the neck. It is attached to the underlying lower part of the larynx and upper of the trachea, and is tightly applied to the pharynx and esophagus. The gland consists of two lobes connected anteriorly by the narrow part, isthmus. The gland tissue is enveloped by the thyroid capsule and thyroid fascia, which originates from the pretracheal lamina of the neck fascia. Variations in shape, size and position of the gland are described. Two paired arteries, the superior and the inferior thyroid artery, supply the thyroid gland. Venous drainage is by 3 paired veins: superior, middle and inferior thyroid veins. Lymph vessels drain into the deep cervical lymph nodes which lie along and laterally to the internal jugular vein and into the upper mediastinal lymph nodes. Innervation of the gland is by the autonomic nervous system which regulates blood flow and, probably, the secretion of the thyroid gland.

Key words: gross anatomy, thyroid gland, topography

Morfologija ščitnice

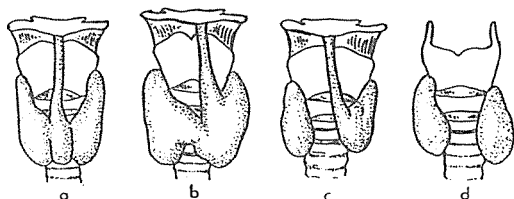
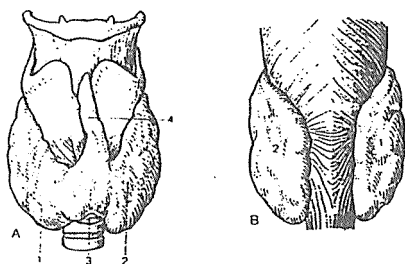
Ščitnica je endokrino žlezo, ki leži spredaj v spodnjem delu vratu, v višini 5. do 7. vratnega vretenca, ob ščitastem in obročastem hrustancu grla in ob zgornjem delu sapnika. Sestavljena je iz levega in desnega lobusa (lobus lateralis), ki sta spredaj povezana z ožino, istmusom (slika 1A, B). Od istmusa ali od enega izmed lobusov pogosto sega navzgor podaljšek žleznega tkiva, imenovan lobus pyramidalis. Lahko je kratek, neredko pa sega do hioidne kosti in se nanjo

pripenja. Označuje migratorno pot ščitnice med embrionalnim razvojem, od foramina cekuma jezika navzpred in navzdol preko hioidne kosti in hrustancev grla.¹⁻⁴

Teža žleze je odvisna od količine joda v okolju in variira od 17-30 g in več. Fiziološko se poveča pri ženskah med nosečnostjo in menstruacijo. Normalna žleza je enakomerno mehka, pri nastanku gošče pa je konsistenca odvisna od vsebnosti koloida in regresijskih sprememb, cist, kalcinacij, brazgotinjenj in limfocitne infiltracije.

Ščitnico je najlažje opazovati pri požiranju, ko se pomakne navzgor med mišicama sternokleidomastoideus obeh strani in sledi premikom grla in sapnika. Žleza je skupaj z grlom pomična

in gibljiva tudi v lateralni smeri. Normalno veliko ščitnico, ki ni histološko spremenjena, običajno ne otipljemo, razen pri izjemno suhih in slokih vratovih. Otipljivo in vidno ščitnico imamo za golšo.



Slika 1. Ščitnica A od spredaj, B od zadaj; (1 lobus dexter, 2 lobus sinister, 3 isthmus, 4 lobus pyramidalis) in nekaj nenavadnih oblik žleze, (a, b, c, d).

Figure 1. The thyroid gland and some unusual shapes of the gland. A anterior view, B posterior view; (1 lobus dexter, 2 lobus sinister, 3 isthmus, 4 lobus pyramidalis)

Topografija ščitnice

Lobusa sta običajno piramidne oblike in ležita poševno. Vrh je obrnjen navzgor, lateralno in

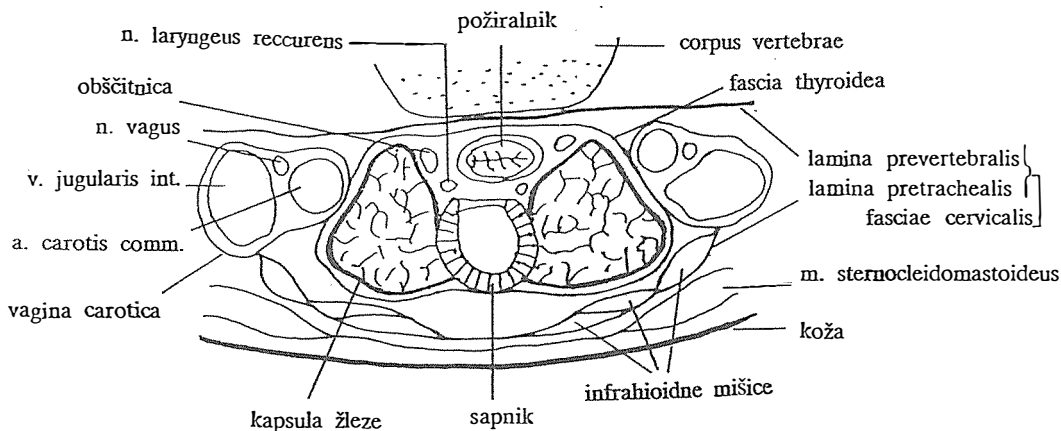
navzad ter pokriva spodnjo tretjino ščitastega hrustanca. Baza lobusa je spodaj in sega do višine 5. do 6. trahealnega obročka. Vsak lobus je približno 5 cm dolg, 3 cm širok in 2 cm debel. Skupna širina žleze je 6 do 7 cm. Lobusa od strani obdajata sapnik, izjemoma se širita tudi za sapnik.

Istmus povezuje spodnji tretjini lobusov, je širok okrog 1.25 cm in ponavadi pokriva 2. do 3. trahealni obroček. Kadar je istmus močno razvit, je videti kot srednji žlezni lobus. Pri novorojenčku sega zgornji rob istmusa do krikoidnega hrustanca, spodnji pa do 5. ali 6. trahealnega hrustanca.

Lobusa sta nekoliko sploščena s treh strani in imata zato po 3 ploskve (slika 2). Sprednja ploskev (mišična) je konveksna in jo pokrivajo koža, platizma in infrahioidne mišice ter deloma tudi musculus sternocleidomastoideus s svojimi fascijami.⁵

Medialna (laringotrahealna) površina lobusa meji na globlje ležeče strukture: na lateralno površino krikoidnega hrustanca in zgornje hrustance sapnika ter na lateralne dele žrela in požiralnika. Ti odnosi pojasnjujejo težave pri dihanju, požiranju in govoru ob povečani ščitnici.

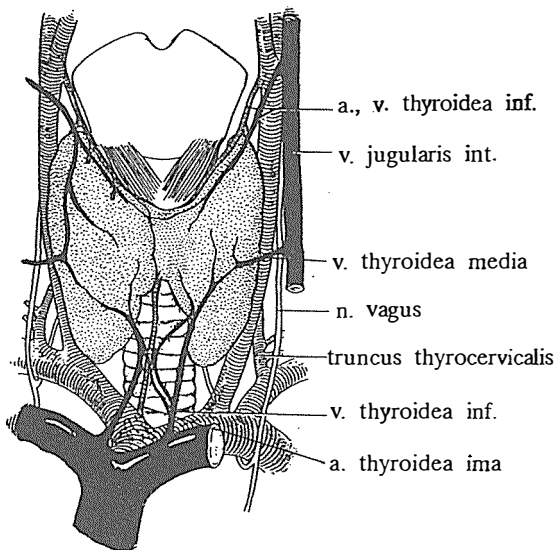
Posterolateralna (vaskularna) ploskev lobusov meji na karotidni ovoj (vagina carotica), ki ovija skupno karotidno arterijo (a. carotis communis), notranjo jugularno veno (v. jugularis interna) in nervus vagus, na prevertebralne



Slika 2. Lega ščitnice glede na organe v vratu. Prečni prerez.

Figure 2. The thyroid gland position in relation to organs in neck. Horizontal section.

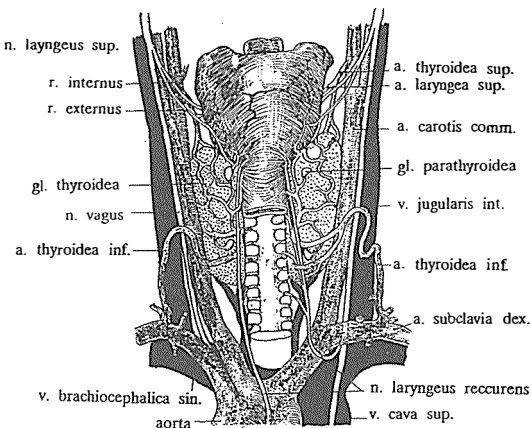
mišice in na verigo simpatičnih ganglijev v vratu.



Slika 3. Topografija in žilje ščitnice. Od spredaj.
Figure 3. Topography and blood vessels of the thyroid gland. Anterior view.

Posebno pomemben je odnos ščitnice do žlez občitnic in rekurentnega laringealnega živca (slika 4).

Občitnice ležijo najpogosteje na medialnem delu zadnje površine ščitničnih lobusov. So rožnato ali rjavkastorumene barve. Običajno so štiri, po dve na vsaki strani, in sicer zgornja na vsaki strani med zgornjo in srednjo tretjino



Slika 4. Topografija in žilje ščitnice. Od zadaj.
Figure 4. Topography and blood vessels of the thyroid gland. Posterior view.

lobusa, spodnja pa na vsaki strani v zavoju spodnje ščitnične arterije (a. thyroidea inferior) na bazi lobusa. Normalno ležijo med žlezno kapsulo in tiroidno fascijo. Lega občitnic pa je zelo različna. Lahko se nahajajo tudi na drugih mestih ob ščitnici ali pa celo drugod v vratu in v mediastinumu.⁶

Potek rekurentnega laringealnega živca v bližini ščitnice je pomemben pri kirurških posegih na ščitnici. Medsebojni odnosi obeh struktur pa zelo variirajo. Kadar leži živec med sapnikom in požiralnikom bliže mediani ravnini, ponavadi ni v stiku s ščitnico. Če poteka bolj lateralno, prihaja v tesen stik s posteriorno površino žlezničnih lobusov. V višini zgornjih dveh ali treh trahealnih obročk, kjer je žleza pričvrščena na grlo z vezivom, rekurentni laringealni živec lahko poteka skozi vezivni snop ali pa celo prehaja skozi žlezo (v 10%).⁷

Spremenljiv je tudi odnos živca glede na potek spodnje ščitnične arterije. Glede na razdaljo med traheozofagealnim žlebom in mestom razcepišča spodnje ščitnične arterije križa živec arterijo ali njene veje. Križa jih lahko spredaj, zadaj ali pa prehaja med obema glavnima vejama ali manjšimi vejami. Pogosteje poteka živec za arterijo kot pred njo.

Variacije velikosti, oblike in lege ščitnice

Žlezna lobusa sta redko enako velika, navadno je desni večji.

Oblike žleze so različne (slika 1a-d). Lobusa nista vedno simetrična. Lahko sta ločena, brez istmusa (glandula thyroidea partita). Lobus pyramidalis je lahko prisoten na enem od lobusov, na obeh ali na nobenem ali pa izvira iz istmusa. Kadar je prisoten, je lahko kratek ali pa sega do hoidne kosti, na katero se pripenja z močnim vezivom. Češče se pojavlja na levi strani kot na desni in je pogostejši pri otrocih kot pri odraslih. Včasih je nanj pripet mišični snop (m. levator glandulae thyroideae), ki descendira od žrela ali hoidne kosti. O njegovem embrionalnem izvoru so mnenja različna, najverjetneje pa je ta snop derivat infrahoidnih mišic.

Ugotovljeno je, da ima 7% celotne populacije ostanke tiroglosalnega duktusa. Večina cist

ali fistul, ki nastanejo iz teh ostankov, leži med hoidno kostjo in ščitnico, le redko pa supra-hoidno.

Lego ščitnice opisujemo kot ektopično, kadar je le-ta proč od normalne (suprahoidna, pretiroidna, retrosternalna lega ščitnice). Za akcesorne ščitnice veljajo manjši žlezni lobulusi, ki se v razvoju oddelijo od ščitnice in ležijo zato zunaj kapsule, vendar v neposredni bližini žleze. O aberantem žlezem tkivu govorimo, kadar se nahaja tiroidno tkivo na nenormalni lokaciji (npr. v ovarijih).^{5, 9}

Tiroidna fascija in žlezna kapsula

Ščitnica je obdana z vezivom, ki izhaja iz pretrachealne lamine globoke vratne fascije. Imenujemo jo ščitnična ovojnica (fascia thyroidea), peritiroidna ovojnica ali lažna (zunanja) žlezna kapsula (slika 2). Žlezo ovija spredaj in od strani, zadaj pa gre za požiralnikom, tako da ne ovija zadajšnjega dela žleze. Fascija ovija žlezo ohlapno in jo je zlahka v celoti odstraniti od žleze. Je tanka in prosojna in se rada trga. Močnejša je ob prehodu na žrelo in sapnik (ligamenta thyroidea), ojačana je tudi ob vstopu žil v žlezo. Tiroidna fascija prehaja spredaj v fascijo infrahoidnih mišic (lamina pretrachealis), lateralno v vagino karotiko, zadaj pa v prevertebralno fascijo. Torej se tiroidna fascija zlahka loči od žleze, zelo nejasno pa od fascij v vratu. Tiroidni ligamenti zagotavljajo premičnost žleze med požiranjem. Mediani ligament je bolj rahel in poteka od tiroidnega in krikoidnega hrustanca na istmus. Lateralna ligamenta sta parna in čvrstejša, izvirata iz krikoidnega hrustanca in treh trahealnih hrustancev in se pripenjata na žlezna lobusa.

Žlezni parenhim tesno ovija vezivna žlezna kapsula, ki je periferna zgostitev veziva žleze in je tako sestavni del žleze. Iz nje gredo v notranjost žleze septumi in jo razdelijo v lobule nepravilnih oblik in velikosti. Kapsula se ne da odstraniti, ne da bi poškodovali žlezo. Zlahka pa jo je odluščiti od obdajajoče tiroidne fascije. Žlezna kapsula ima dve plasti: zunanja je iz prepletene kolagenskega veziva, je čvrsta, v njej so žile; notranja je bolj elastična in se zato

lahko prilagaja velikosti žleze. Tiroidno ovojnico loči od žlezne kapsule rahlo vezivo, v katerem so žile in živci.^{5, 10, 11}

Arterijska preskrba

Ščitnica ima poleg nadledvične žleze najobilnejšo preskrbo s krvjo glede na svojo velikost. Z arterijsko krvjo jo napajata dve parni arteriji: zgornja in spodnja ščitnična arterija, včasih pa še neparna a. thyroidea ima.

Od obeh arterij je zgornja tiroidna arterija manjša, vendar stalnejša. Izhaja kot prva veja iz zunanje karotidne arterije (izjemoma iz skupne karotidne arterije) v zgornjem delu karotidnega trikotnika in descendira proti zgornjemu delu lobusa ob zunanji veji zgornjega laringealnega živca (n. laryngeus superior). Ko se približa ščitnici, se razdeli v tri veje. Sprednja veja (ramus anterior) anastomozira z vejo nasprotni strani ob zgornjem robu istmusa, lateralna veja (ramus lateralis) poteka po lateralni površini lobusa, zadnja veja (ramus posterior) pa anastomozira z vejo spodnje ščitnične arterije.

Spodnja ščitnična arterija je večja in variira glede na izvor in odnose z okolnimi strukturami. Ta arterija izhaja iz tirocervikalnega trunkusa, ki je veja arterije subklavije. Poteka navzgor ob mediani strani mišice scalenus anterior za prevertebralno lamino vratne fascije. V loku zavije navzdol in medialno na sprednjo površino mišice longus cervicis ter predre prevertebralno lamino vratne fascije. Navzgor obrnjeni lok arterije križa srednji simpatični ganglij v vratu. Deli se v dve glavni veji ali več manjših. Spodnja veja poteka na meji med srednjo in spodnjo tretjino žleze, zgornja pa proti njeni posteriorni površini. Odsek arterije pred njeno delitvijo v terminalne veje ima pomembno križanje z rekurentnim laringealnim živcem (n. laryngeus recurrens), ki teče navzgor v žlebu med sapnikom in požiralnikom. Med arterijami leve in desne strani ter med zgornjimi in spodnjimi so obsežne anastomoze.

A. thyroidea ima je izjemoma prisotna (v 1,5 do 12 %) kot akcesorna veja ali pa nadomešča spodnjo tiroidno arterijo. Odcepi se iz brachioce-

faličnega trunkusa, redkeje pa iz desne skupne karotidne arterije ali iz aortnega loka. Največkrat se odcepi in poteka navzgor na desni strani pred sapnikom do baze žleze (njen pomen pri traheotomiji). Njena velikost se spreminja od majhne arteriole do premera, kot ga ima spodnja ščitnična arterija. Ščitnične arterije anastomozirajo z arterijami sapnika in požiralnika.^{11, 12}

Venozni odtok

Kapilare ščitnice tvorijo goste preplete v vezivu okrog foliklov in ležijo med epitelijem foliklov in endotelijem mezgovnic. Venozna kri odteka iz ščitnice po dveh do treh parnih venah, ki na površini žleze anastomozirajo in tvorijo venozni pletež. Iz zgornjega dela žleze izhaja zgornja tiroidna vena (v. thyroidea superior), ki v začetku spremlja zgornjo tiroidno arterijo in se vliva v notranjo jugularno veno. Redkeje gre navzgor in se končuje v tirolingvofacialnem trunkusu. Srednja ščitnična vena (v. thyroidea media), ki variira glede na velikost in prisotnost, je kratka, izhaja iz lateralne površine žleze v bližini spodnjega dela lobusa, križa skupno karotidno arterijo spredaj in se vliva prav tako v notranjo jugularno veno. Spodnja ščitnična vena (v. thyroidea inferior) gre od spodnjega dela žleze navzdol. Veni obeh strani sta pomaknjeni nekoliko v desno in običajno se vsaka vliva v brahiocefalično veno na svoji strani v bližini stečišča obeh brahiocefalnih ven. Včasih leva in desna spodnja ščitnična vena tvorita skupno debljo, ki se vliva najčesče v levo brahiocefalično veno kot v. thyroidea ima. Tudi kadar se ne izlivata s skupnim deblom, spodnji tiroidni veni anastomozirata ali tvorita pletež pred sapnikom, kar je lahko vzrok krvavitvam med traheotomijo. Ščitnične vene dobivajo prитоke tudi iz infrahioidnih mišic, sapnika in grla. Vene ležijo bolj povrhu od arterij.

Limfni odtok

Mezgovnice potekajo v interlobulnem vezivu, komunicirajo z mrežjem v kapsuli žleze in lahko vsebujejo koloidni material. V svojem poteku

spremljajo arterije. Zgornje mezgovnice drenirajo zgornji del istmusa, medialno površino lateralnih lobusov, ventralno in dorzalno površino lateralnih lobusov in se vlivajo v zgornje globoke vratne bezgavke. Spodnje mezgovnice pa odvajajo limfo iz večjega dela istmusa in spodnjih delov lateralnih lobusov in se vlivajo v spodnje globoke vratne bezgavke. Nekateri avtorji opisujejo še dodatno drenažo iz sredine vsakega lobusa preko mezgovnic, ki se vlivajo direktno lateralno v globoke vratne bezgavke, torakalni duktus ali celo v notranjo jugularno veno.¹¹

Bezgavke, v katere se drenirajo posamezna žlezna področja, so klinično pomembne zaradi metastaziranja, dejstvo pa je, da je limfna drenaža tudi intraglandularna in navzkrižna.

Inervacija ščitnice

Žlezni parenhim, predvsem pa žilje v žlezi bogato oživčujejo vlakna avtonomnega živčnega sistema. Opisano je, da živčna vlakna prihajajo v ščitnico preko cervikalnih simpatičnih ganglijev (adrenergična živčna vlakna) in zgornje laringealne veje n. vagusa (holinergična živčna vlakna) kot živčno mrežje na tiroidnih arterijah. Poskusi so pokazali, da je večina živčnih vlaken simpatičnega izvora. V preteklosti so menili, da je to nitje samo vazomotorično (obžilni pleteži) in je njegova funkcija zgolj regulacija krvnega pretoka skozi žlezo. Novejši poskusi pa kažejo, da se živčni končiči končujejo tudi interfolikularno in ob folikularnih celicah in da vplivajo na funkcijo žleze.¹³ Podatki novejša literature pa dokazujejo, da so v žlezi poleg adrenergičnih in holinergičnih živčnih vlaken tudi peptidergična živčna vlakna, kar kaže na pomembno vlogo neuropeptidov kot regulatorjev sekrecije.¹⁴

Zahvala

Za koristne pripombe pri pisanju članka se zahvaljujem prof. dr. A. Širci, prof. dr. J. Orlu, D. Bergantu, dr. med., spec. krg., J. Avčinu, dr. med., spec. int.

Literatura

1. Lanz T, Wachsmuth W. *Praktische Anatomie*, erster Band, zweiter Teil. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer Verlag, 1955: 172-267.
2. Snell RS. *Clinical anatomy for medical students*. Boston, Toronto: Little, Brown and Company, 1984: 733-37.
3. Kahle W, Leonhardt H, Platzer. *Color atlas and textbook of human anatomy*. Vol. 2. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1986: 166-69.
4. Agur AMR, Lee MJ. *Grant's atlas of anatomy*. Baltimore, Hong Kong, London, Munich, Philadelphia, Sydney, Tokyo: Williams and Wilkins, 1991: 572-79.
5. Anson BJ, McVay CB. *Surgical Anatomy*. Vol. 1. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company, 1984: 272-81.
6. Åkeström et al. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; **95**: 14.
7. Hansen JT. Surgical anatomy and embryology of the lower neck and superior mediastinum. In: Falk SA ed. *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990: 15-25.
8. Bergman RA, Thompson SA, Afifi AK, Saadeh FA. *Compendium of human anatomic variation*. Baltimore-Munich: Urban and Schwarzenberg, 1988: 530-37.
9. Williams ED, Toyn CE, Harach HR. The ultimobranchial gland and congenital thyroid abnormalities in man. *J Pathol* 1989; **159**: 135-41.
10. Gray H. *Anatomy of human body*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1942: 1289-93.
11. Hollinshead WH. *Anatomy for surgeons*. Vol. 1. New York: Hoeber-Harper Book, 1958: 457-543.
12. Yamasaki M. Studies on the thyroid and thymic arteries of Japanese adults and fetuses. *Anat Anz* 1989; **169**: 213-21.
13. Ahrin B. Regulatory peptides in the thyroid gland - a review on their localization and function. *Acta Endocrinol* 1991; **124**: 225-32.
14. Grunditz T, Sundler F, Hekanson R, Uddman R. Regulatory peptides in the thyroid gland. In: Ekholm R, Kohn LD, Wollman SH eds. *Control of the thyroid gland*. New York, London: Plenum Press, 1989: 121-49.

Histofiziologija ščitnice Histophysiology of the thyroid gland

Miroslav Kališnik

Inštitut za histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Izhodišča. Članek opiše mikroskopsko zgradbo folikularnih in parafolikularnih celic ter strome. Prikaže funkcionalni pomen teh mikroskopskih struktur.

Zaključki. Avtor povzame nekatere publikacije svoje raziskovalne skupine, da bi osvetlil soodvisnost folikularnih in parafolikularnih celic ter vlogo intratiroidnih tkivnih bazofilcev kot filogenetsko pridobitev.

Ključne besede: folikularne celice, parafolikularne celice, intratiroidni tkivni bazofilci, sekrecija hormonov, celična soodvisnost

Background. The article describes the microscopical structure of the follicular and parafollicular cells and of the stroma, and shows the functional significance of these microscopic structures.

Conclusions. The author summarizes some publications of his research group in order to elucidate the interdependence of the follicular and parafollicular cells as well as the role of the intrathyroid mast cells as a phylogenetic achievement.

Key words: follicular cells, parafollicular cells, intrathyroid mast cells, secretion of hormones, cellular interdependence

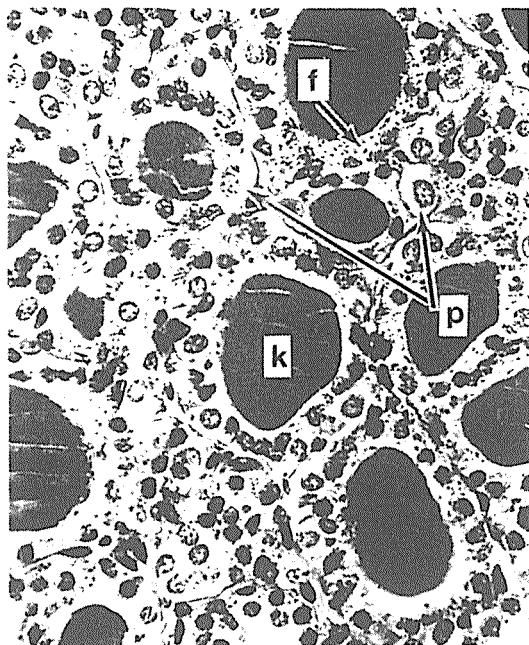
Uvod

Ščitnica človeka in drugih sesalcev je filogenetsko, ontogenetsko, morfološko in funkcionalno dvojni organ. Pri ribah, dvoživkah, plazilcih in ptičih sta to dva ločena organa: ščitnica v ožjem pomenu besede in ultimobranhialno telo. Pri sesalcih pa se ta dva organa med prenatalnim razvojem združita v enoten organ, v katerem ločimo dve vrsti parenhimskih celic: folikularne in parafolikularne celice. Funkcionalni pomen prostorske združitve dveh organov v enega bomo poskušali osvetliti na koncu članka. Najprej pa si bomo osvežili mikroskopsko zgradbo in funkcionalni pomen posameznih struktur obeh vrst parenhimskih celic in strome.

Mikroskopska zgradba

Folikularne celice tvorijo večino stene votlih kroglic, imenovanih folikli. Notranjost foliklov napolnjuje njihov sekret, tj. pretežno eozinofilni koloid, ki vsebuje PAS-pozitivni glikoprotein tiroglobulin. Po višini so folikularne celice večinoma izoprizmatske, pri močno aktiviranih žlezah visokoprizmatske, pri malo aktivnih žlezah pa ploščate. Folikli imajo pri odraslem človeku premer od 50 do 900 μm in jih je okrog 3 milijone (slika 1). Folikularne celice imajo polarno zgradbo, z jedrom na bazi. Vsebujejo dolge mitohondrije, zrnati endoplazemski retikulum, ribosome, polisome, Golgijev aparat praviloma apikalno od jedra, lizosome in koloidne kapljice. Proti lumnu foliklov štrle številni mikrovilusi, katerih dolžina in gostota se večata z aktivacijo žleze, včasih najdemo tudi psevdopodije; apikalno tvori lateralna plazmalemata tesne stike pa tudi dezmosome, presled-

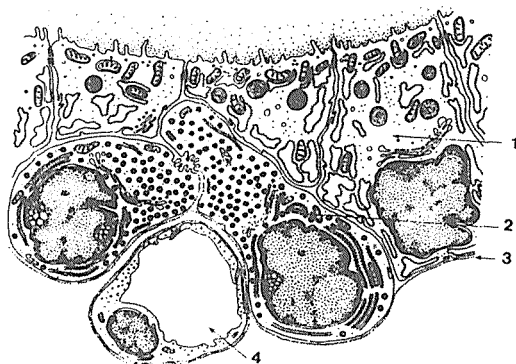
kovne stike in interdigitacije, bazalna plazmalemna pa je nagubana. Folikle ovija homogena bazalna lamina, z nežnim mrežjem kolagenskih vlakenc na zunanji strani. Redke so nekrobiotične "koloidne" celice s piknotičnimi jedri in eozinofilno citoplazmo (slika 2).



Slika 1. Histološka zgradba normalne ščitnice, ki vsebuje različno velike folikle. Njihovo steno tvorijo predvsem folikularne celice (f), notranjost pa izpolnjuje koloid (k). Večje, svetle parafolikularne celice (p) so mnogo redkejše. PAS-hematoksilin. (Po C. P. Leblondu.¹)

Figure 1. Photomicrograph of normal thyroid gland, containing differently large follicles. Their walls are formed especially by follicular cells (f), their interior is filled by colloid (k). Larger, light parafollicular cells (p) are much more sparse. PAS-hematoxylin. (After C. P. Leblond from.¹)

Parafolikularne celice (celice C) najdemo posamič ali v majhnih skupinah znotraj bazalne lamine foliklov, vendar niso v stiku s koloidom. Parafolikularnih celic je prilično 1000-krat manj kot folikularnih in so pri otrocih številnejše kot pri odraslih; so večje, imajo svetlejšo citoplazmo, veliko, svetlo jedro, zrnati endoplazemski retikulum, Golgijev aparat in dolge mitohondrije. Ne vsebujejo koloidnih kapljic in niso polarno organizirane. Vsebujejo številna sekretorna



Slika 2. Elektronskomiskopska shema folikularnih in parafolikularnih celic: 1 folikularna celica, 2 parafolikularna celica, 3 bazalna lamina, 4 kapilara. (Po Pearseju in Welschu.²)

Figure 2. Electron microscopic scheme of follicular and parafollicular cells: 1 follicular cells, 2 parafollicular cells, 3 basal lamina, 4 capillary. (After Pearse and Welsch.²)

zrnca premera 100 do 180 nm, obdana z dvojno membrano. Se lahko posrebrijo, po fiksaciji s formalinom fluorescirajo, kažejo pa še druge histokemične lastnosti; najlaže jih prikažemo imunohistokemično.

Kot verjetne ostanke ultimobranhialnega telesa najdemo v parenhimu tudi solidna celična gnezda,³ ki imajo včasih lumen. V celicah teh gnezd lahko dokažemo keratinske proteine in karcinoembrionalni antigen. V več kot polovici primerov so v teh gnezdih tudi parafolikularne celice.

Stroma deli z vezivnimi pregradami oba ščitnična lobusa v lobuluse, od katerih vsak vsebuje okrog 20 do 40 foliklov. Vsak lobulus oskrbuje po ena intralobularna arterija in vena. Rahlo vezivo intersticija med folikli vsebuje manjše arterije z zadebelitvami intimne ali endotelijskimi blazinicami; arterije se delijo na bogato mrežje fenestriranih kapilar, ki pogosto pridejo v tesen stik s folikli. Med folikli je tudi mrežje mezgovic.

Skupaj z večjimi žilami vstopajo v ščitnico tudi manjši živčni snopi, ki vsebujejo postganglionarna simpatična vlakna pa tudi peptidergična in holinergična vlakna; večina teh vlaken dela sinapse na krvnih žilah in imajo verjetno vazomotorično vlogo. Nekaj pa se jih končuje tudi ob foliklih; simpatična vlakna utegnejo

posnemati učinek tirotropina, kar naj bi omogočali adrenergični receptorji v folikularnih celicah, parasimpatična vlakna pa naj bi obdajala zlasti parafolikularne celice. Živčna regulacija ščitnice še ni dovolj preučena.

Pomembna vrsta mobilnih celic rahlega veziva so intratiroidni tkivni bazofilci, ki so enocelične parakrine žleze.

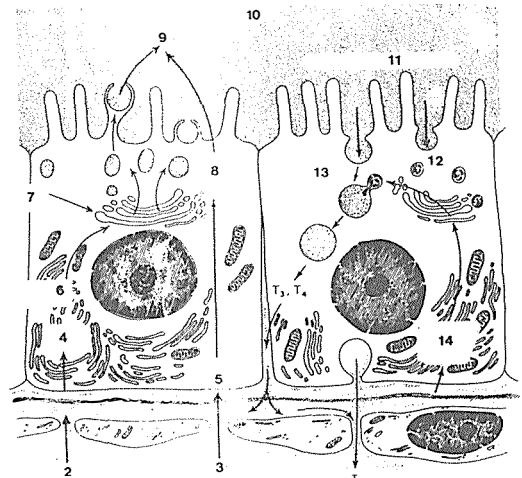
Funkcionalni pomen mikroskopskih struktur

Sekrecija hormonov v folikularnih celicah je dvofazna. V prvi fazi se jodid in aminokisljine aktivno transportirajo iz krvi v folikularne celice skozi bazalno plazmalemo. Avtoradiografske študije so pokazale, da se proteinski predhodniki tiroglobulina sintetizirajo v zrnatem endoplazemskem retikulumu, nakar se jim doda manozna; galaktoza in fukoza se dodata v Golgijevem aparatu, kjer se združujejo nejudirane molekule. Med intracelularno sintezo tiroglobulina se tirozinski ostanki kovalentno vežejo na glikoproteinsko molekulo. Nejudirani tiroglobulin se nato prenese preko apikalnih mehurčkov v apikalno citoplazmo, odkoder se z ekocitozo izloči v foliklov lumen.

Vzporedno se tiroperoksidaza sintetizira v folikularnih celicah in transportira po isti poti kot tiroglobulin v foliklov lumen. Tam ta encim katalizira jodiranje tiroglobulina. Pri tem se jodid oksidira in adira na tirozinske ostanke, pri čemer nastaneta monojodotirozil in diiodotirozil. Jodotirozili se nato spajajo v dva jodotironina: trijodotironin in tetrajodotironin, imenovani tiroksin. Ta dva ščitnična hormona se sprva uskladiščita v obliki jodiranega tiroglobulina v foliklovem lumnu.

Druga faza sekrecije se začne s tvorbo pseudopodijev in reabsorpcijo jodiranega tiroglobulina iz intraluminalnega koloida v folikularne celice v obliki koloidnih kapljic. Ta proces poteka ob sodelovanju mikrotubulov in mikrofilamentov, saj ga lahko zavremo s kolhicinom in citohalazinom B. Nato se lizosomi spojijo s koloidnimi kapljicami v fagolizosome, v katerih lahko citokemično dokažemo kisljo fosfatazo in esterazo. Lizosomi s svojo kisljo proteazo razgradijo jodiran tiroglobulin. Pri tem se sproščajo

tiroksin, trijodotironin pa tudi diiodotirozil in monojodotirozil v citosol. Jodotirozilne molekule se encimsko dejodirajo, sproščeni jodid pa se ponovno uporabi. Aktivna ščitnična hormona tiroksin in trijodotironin pa difundirata iz folikularne celice v kri in limfo. Ker se na periferiji večina tiroksina dejodira v mnogo aktivnejši trijodotironin, imajo nekateri tiroksin za prohormon edinega ščitničnega hormona trijodotironina (slika 3).



Slika 3. Shematičen prikaz sinteze in jodiranja tiroglobulina (**levo**) ter njegove reabsorpcije in prebave (**desno**), ki se dogajajo v folikularnih celicah: **1** kapilarna svetlina, **2** aminokisljine, **3** jodid, **4** sinteza proteinov, **5** jodidna črpalka, **6** vgraditev manoze, **7** vgraditev galaktoze, **8** oksidacija jodida, **9** jodiranje tiroglobulina, **10** koloid, **11** reabsorpcija tiroglobulina, **12** lizosomi, **13** razgradnja tiroglobulina z lizosomskimi encimi, **14** sinteza lizosomskih encimov. (Po Junqueiru in sod.⁴)

Figure 3. Diagram showing the processes of synthesis and iodination of thyroglobulin (**left**) and its absorption and digestion (**right**) occurring in the follicular cells: **1** capillary lumen, **2** amino acids, **3** iodide, **4** protein synthesis, **5** iodide pump, **6** mannose incorporation, **7** galactose incorporation, **8** iodide oxidation, **9** thyroglobulin iodination, **10** colloid, **11** thyroglobulin reabsorption, **12** lysosomes, **13** digestion of thyroglobulin by lysosomal enzymes, **14** synthesis of lysosomal enzymes. (After Junqueiru et al.⁴)

Sekrecijo folikularnih celic uravnava glikoproteinski hormon adenohipofiznih tirotropnih celic, imenovan tirotropin (TSH = tiroideo stimulirajoči hormon), ki se veže na specifične membranske receptorje na površju folikularnih

celic, kjer aktivira intracelularno adenilatno ciklazo in preko cAMP (cikličnega adenozinmonofosfata) proteinsko kinazo. Tirotropin spodbuja vse metabolične in celične procese, ki so vpleteni v sintezo in sekrecijo ščitničnih hormonov. Višje koncentracije tiroksina in trijodtironina zavirajo sekrecijo tirotropina, nižje koncentracije teh hormonov pa jo spodbujajo; to imenujemo negativna povratna zveza.

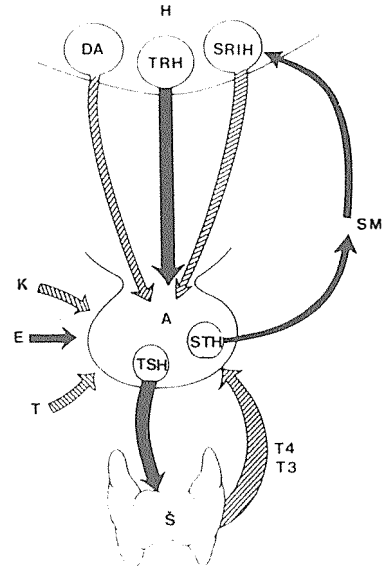
Tripeptid tiroliberin (TRH = thyrotropin-releasing hormone), ki ga izločajo nevrosekretorne celice v hipotalamičnih jedrih, potuje v mediano eminenco in doseže tirotropne celice adenohipofize po hipofiznih portalnih žilah. Tam se veže na receptorje na površju tirotropnih celic, s čimer se zviša intracelularni cAMP. Tonična stimulacija tirotropnih celic s TRH je nujna za vzdrževanje normalne sekrecije tirotropina in posredno sekrecije ščitničnih hormonov. V uravnavanje delovanja osi hipotalamus - hipofiza - ščitnica je vključenih še več drugih hormonov (slika 4). Pomembna regulatorja pa sta tudi jod in kalcij.

Sinteza hormonov v parafolikularnih celicah poteka na podoben način kot pri drugih paranevronih.⁶ V sekretivnih zrcih se prehodno skladiščijo v celici sintetizirani: peptidi, kot npr. kalcitonin, somatostatin (samo pri nekaterih vrstah), gastrin, holecistokinin in helodermin, ki je vazoaktivnemu intestinalnemu peptidu podoben peptid,⁷ amin serotonin (samo pri nekaterih živalih) ter kromogranin A in SBP (serotonin-binding protein).

Sekrecijo parafolikularnih celic uravnava predvsem nivo kalcija v krvi. Vsebina sekretivnih zrc se eksocitotično izloči iz parafolikularnih celic pri hiperkalcemiji. Razen tega so pred rojstvom parafolikularne celice nabite s sekretivnimi zrci, pri rojstvu in v neonatalnem obdobju pa se njihova vsebina obilno izloča v intersticij in kri.

Soodvisnost folikularnih in parafolikularnih celic

Delovna hipoteza, ki jo je preverjala skupina raziskovalcev na našem inštitutu v zadnjem obdobju, je bila ta, da združitev dveh, pri nižjih



Slika 4. Interakcije različnih hormonov na sekrecijo tirotropina (TSH): Š ščitnica, A adenohipofiza, H hipotalamus; T3 trijodtironin, T4 tiroksin, STH somatotropin, SM somatomedin, SRIH somatostatin, TRH tiroliberin, DA dopamin, K kortizol, E estrogen, T testosteron. (Po Cohenu.⁵)

Figure 4. Interactions of different hormones on thyrotropin (TSH) secretion: Š thyroid gland, A adenohypophysis, H hypothalamus; T3 triiodothyronine, T4 thyroxine, STH somatotropin, SM somatomedin, SRIH somatostatin, TRH thyrotropin-releasing hormone, DA dopamine, K cortisol, E estrogen, T testosterone. (After Cohen.⁵)

vretenčarjih ločenih organov - ščitnice v ožjem pomenu in ultimobranhialnega telesa - pomeni filogenetsko pridobitev, ki omogoča usklajeno delovanje obeh organov in olajša prilagajanje folikularnih celic na naključne pa tudi cirkadiane in sezonske spremembe v okolju. Kaže, da ima pri tem ključno vlogo kalcij v krvi,⁸ (prim. tam citirano literaturo).

Stereološke, histokemične in avtoradiografske študije na laboratorijskih glodalcih so pokazale, da ima ščitnični lobus aktivno sredino, obdano z manj aktivno, rezervno periferijo. Tako je bila prikazana večja gostota kisle fosfataze v tirocitih centralnih in perifernih foliklov miši in podgan.⁹ Na osnovi raziskav na glodalcih, primatih in človeku pa je znano, da najdemo parafolikularne celice predvsem v osrednjih delih ščitničnih lobusov. To nas je navedlo na misel o funkcionalni soodvisnosti parafoliku-

larnih in folikularnih celic, zanimala pa nas je tudi morebitna vpletenost intratiroidnih tkivnih bazofilcev.

Izvedli smo vrsto poskusov, pri katerih smo povzročali hipertirotropinemijo z dajanjem anti-tiroidnih preparatov daljši čas in s tem spodbujali folikularne celice; stereološko smo spremljali odzive ne le folikularnih, ampak tudi parafolikularnih celic ter intratiroidnih tkivnih bazofilcev. Ugotovili smo povečevanje celotnega števila epitelijskih celic v mišjih ščitnicah, ki je doseglo po 8 mesecih pitja perklorata desetkratne vrednosti kontrol; povprečna prostornina epitelijskih celic pa se je povečala približno 2,5-krat v prvih dveh mesecih, nakar se je nekoliko zmanjšala.¹⁰ V podobnem poskusu, ki je trajal dva meseca, smo ugotovili, da se je pojavila najprej hiperplazija intratiroidnih tkivnih bazofilcev in da je bila ta relativno najmočnejša, sledila je manj izrazita hiperplazija folikularnih celic, najmanj opazna, vendar statistično signifikantna pa je bila hiperplazija parafolikularnih celic. To kaže, da tirotropin najprej in najmočnejše spodbuja tkivne bazofilce, da pa se na hipertirotropinemijo odzivajo tudi parafolikularne celice.¹¹ V nadaljnjih poskusih na miših smo povzročali razen hipertirotropinemije tudi hipotirotropinemijo s pitjem tiroksina. Hipotirotropinemija je povzročila razen atrofije folikularnih celic v prvem mesecu povečanje celotnega števila parafolikularnih celic, ki niso kazale normalne degranulacije, nato pa močen padec števila teh celic; število intratiroidnih tkivnih bazofilcev se je že po dveh dneh močno zmanjšalo, od prvega tedna dalje pa je postalo nemerljivo majhno.¹²

V 30-tedenskem poskusu na podganah smo s hiperkalcemijo povzročili reaktivno hiperplazijo parafolikularnih celic, ki so jo spremljali morfometrični in biokemični znaki hiperfunkcije folikularnih celic, kljub zmanjšani stimulaciji s tirotropinom. Po drugi strani pa s hipokalcemijo nismo izzvali morfometrično ugotovljivih sprememb v parafolikularnih celicah, vidni pa so bili morfometrični in biokemijski znaki hipofunkcije folikularnih celic, kljub močnejši stimulaciji s tirotropinom. Sklepali smo, da aktivnost folikularnih celic uravnava koncentra-

cija kalcija v krvi, bodisi direktno, bodisi indirektno s parakrino sekrecijo parafolikularnih celic.¹³

S poskusom "in vitro" smo proučevali vpliv kalcija, serotonina in njunih kombinacij, v prisotnosti in odsotnosti tirotropina, na podganje folikularne celice FRTL-5 (Fischer Rat Thyroid cells in Low serum) in sicer z merjenjem cAMP in merjenjem vgrajevanja tritiiranega timidina v DNA. Ugotovili smo, da serotonin v majhnih koncentracijah in kalcij v velikih koncentracijah povečujeta vgrajevanje tritiiranega timidina v celično DNA.¹⁴

Preučevali smo tudi vpliv spremenjenega ritma svetlobe in teme na miško ščitnico in ugotovili, da stalna osvetlitev povzroči aktivacijo folikularnih in parafolikularnih celic.¹⁵ Ker imamo izpostavljenost živali stalni svetlobi lahko za "fiziološko pinealektomijo", smo preverjali tudi vpliv kirurške pinealektomije na podganjo ščitnico. Če je bil poskus izveden poleti, so imele pinealektomirane živali en mesec po operaciji bolj aktivirane folikularne in parafolikularne celice kot navidezno pinealektomirane in kot čiste kontrolne; enak poskus v zimskem času je dal drugačne rezultate, kar kaže na sezonsko spremenljivost reaktivnosti epifize in tudi ščitnice.¹⁶

Naše ugotovitve kažejo na povezano odzivanje folikularnih in parafolikularnih celic na dražljaje, ki primarno zadevajo bodisi eno, bodisi drugo vrsto celic. Kaže, da tirotropin deluje spodbujevalno ne le na folikularne celice, ampak tudi in najprej na intratiroidne tkivne bazofilce, ki s svojim parakrinim delovanjem spodbujajo tudi parafolikularne celice. Hiperkalcemija, ki spodbuja eksocitozo parafolikularnih celic, pa hkrati izplavlja iz teh celic ne le kalcitonin, ampak tudi druge hormone, ki parakrino spodbujajo tudi folikularne celice. Domnevajo, da bi nekateri hormoni, ki so uskladiščeni v parafolikularnih celicah skupaj s kalcitoninom, npr. serotonin in kateholamini, in se skupaj z njim tudi sproščajo iz teh celic, utegnili delovati kot parakrini dejavnik parafolikularnih celic na folikularne celice. Za serotonin je znano, da povzroči tvorbo psevdopodijev v folikularnih celicah.¹⁷ V novejšem času pripisujejo

podoben učinek na folikularne celice tudi heloderminu podobnemu peptidu, ki ima podobne učinke kot sekretin in vazoaktivni intestinalni peptid in je bil imunocitokemično in radioimunsko ugotovljen v ultimobranhialnem telesu piščancev ter v ščitnicah številnih sesalcev, vključno človeka. Ugotovili pa so, da helodermin spodbuja bazalno sekrecijo ščitničnih hormonov in tvorbo koloidnih kapljic pri miši.^{7, 18}

Čeprav ostajajo še mnoga vprašanja o medsebojni odvisnosti folikularnih in parafolikularnih celic ter intratiroidnih tkivnih bazofilcev nerešena, lahko ugotovimo, da danes že nekoliko bolje razumemo njihove medsebojne odnose.

Zahvala

Za sodelovanje in pomoč pri oblikovanju članka se zahvaljujem kolegom in sodelavcem na Inštitutu za histologijo in embriologijo MF v Ljubljani.

Literatura

- Gershon MD, Nunez EA. The thyroid gland. In: Weiss L ed. *Cell and tissue biology*. 6th ed. Baltimore - Munich: Urban & Schwarzenberg, 1988: 1011 - 20.
- Pearse AGE, Welsch U. Ultrastructural characteristics of the thyroid C cells in the summer, autumn and winter states of the hedgehog (*Erinaceus europaeus* L.), with some reference to other mammalian species. *Z Zellforsch* 1968; **92**: 596 - 609.
- Harach HR. Solid cell nests of the thyroid. *J Pathol* 1988; **155**: 191 - 200.
- Junqueira LC, Carneiro J. *Histologie*. 2. Aufl. Berlin etc.: Springer Verlag, 1986: 348 - 8.
- Cohen J. Thyroid-stimulating hormone and its disorders. In: Becker KL ed. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Philadelphia etc.: J.B.Lippincott Company, 1990: 144 - 52.
- Fujita T, Kanno T, Kobayashi S. The paraneuron. Tokyo etc.: Springer Verlag, 1988: 145 - 50.
- Grunditz T, Persson P, Hakanson R et al. Helodermin-like peptides in thyroid C cells: Stimulation of thyroid hormone secretion and supression of calcium incorporation into bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **86**: 1357 - 61.
- Kališnik M, Vraspir-Porenta O, Kham-Lindtner T et al. The interdependence of the follicular, parafollicular, and mast cells in the mammalian thyroid gland: A review and a synthesis. *Amer J Anat* 1988; **183**: 148 - 57.
- Vraspir-Porenta O, Kališnik M. Gostota kisle fosfataze v tiroцитih perifernih in centralnih foliklov mišje in podganje ščitnice. *Stereol Jugosl* 1981; **3**: 43 - 50.
- Pajer Z, Kališnik M. The long-term effect of perchlorate on mouse thyroid gland morphology. *Stereol Jugosl* 1981; **3**: **Suppl 1**: 585 - 91.
- Logonder-Mlinšek M, Kališnik M, Pajer Z. Follicular, parafollicular and mast cells in mouse thyroid gland after antithyroid drug application. *Acta Stereol* 1985; **4**: 67 - 76.
- Logonder-Mlinšek M, Kališnik M. Mice parafollicular and intrathyroid mast cells under thyrotropin influence. *Acta Stereol* 1991; **10**: 223 - 32.
- Kališnik M, Zorc-Pleskovič R, Pajer Z, Pavlin K. The effect of chronic hypercalcemia or hypocalcemia on the follicular and parafollicular cells in rat thyroid gland. *Amer J Anat* 1990; **189**: 201 - 6.
- Gaberšček S, Kališnik M, Pavlin K. The influence of calcium, serotonin and their combination on follicular cells FRTL-5 in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1993 (poslano v tisk).
- Štiblar-Martinčič D. The influence of light-dark rhythm on the microscopical structure of the mouse thyroid gland. *Period Biol* 1993; **95**: 234-40.
- Štiblar-Martinčič D, Kališnik M. The influence of pinealectomy on the microscopical structure of rat thyroid gland. *Acta Stereol* 1992; **11**: **Suppl 1**: 729 - 34.
- Nunez EA, Gershon MD. Parafollicular cell activation of endocytosis in follicular cells: Possible mediation by serotonin. *Anat Rec* 1982: 138A - 9A.
- LiVolsi VA. Thyroid. In: Sternberg SS ed. *Histology for pathologists*. New York: Raven Press, Ltd, 1992: 301 - 10.

Ščitnični hormoni: biokemija in učinki Thyroid hormones: biochemistry and effects

Ljubica Kamarić

Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Navedeno je nekaj zgodovinskih mejnikov v našem spoznavanju ščitničnih hormonov. Opisani so biosinteza tiroksina in trijodotironina, njuno uskladiščenje v žlezi, sekrecija v kri in transport s plazemskimi beljakovinami. Obravnavani so presnova hormonov (zaporedno dejodiranje) v celicah tarčnih tkiv kot tudi učinki hormonov na celični ravni, s poudarkom na nuklearnih receptorjih (narava in hormonske interakcije).

Ključne besede: ščitnični hormoni, biosinteza, presnova, učinki

Some historical milestones in our knowledge of thyroid hormones are cited. Biosynthesis of thyroxine and triiodothyronine, the storage of these hormones in the gland, their secretion into the blood and binding to plasma proteins are described. Thyroid hormone metabolism in the cells of target tissues (sequential deiodination) as well as their effects at cellular level are described, with emphasis on thyroid hormone nuclear receptors (their nature and hormone interaction).

Key words: Thyroid hormones, biosynthesis, metabolism, effects

Uvod

Odkar je bila v šestnajstem stoletju ščitnica prvič opisana kot organ in v sedemnajstem stoletju poimenovana, je preteklo skoraj dvesto let, preden so jo pričeli spoznavati kot endokrini organ in so proti koncu devetnajstega stoletja že zdravili hipoaktivnost žleze (mikse-dem) z ekstraktom žleznega tkiva. Na začetku našega stoletja so ugotovili strukturo tiroksina (T4) in ga sintetizirali. Približno v istem času so ugotovili navzočnost tirotopina (TSH) v hipofizi. Na prelomu stoletja je bil odkrit trijodotironin (T3). Na začetku sedemdesetih let je bil izoliran tiroliberin (TRH) in kmalu zatem sintetiziran. Proti koncu sedemdesetih let je bil odkrit reverzni trijodotironin (rT3).¹ V sedemdesetih letih in na začetku osemdesetih so ugo-

tovili, da se receptorji za ščitnične hormone nahajajo v jedru celic, podobno kot pri steroidnih hormonih.^{2, 3} V nadaljevanju osemdesetih let in sedaj na začetku devetdesetih se poglobljajo spoznanja o usodi ščitničnih hormonov na periferiji ter o naravi njihovih receptorjev in interakcijah z njimi.⁴⁻⁷

V nadaljnjem bodo obravnavani biosinteza hormonov T4 in T3, njihova usoda po sekreciji v kri, presnova v tarčnih tkivnih celicah in učinki. Regulacija aktivnosti ščitnice je podrobneje opisana v prispevku Histofiziologija ščitnice. Čeprav je kalcitonin tudi hormon, ki nastaja v ščitnici (vendar ne v folikularnih celicah), ni zajet v tem prispevku, ker ga prav tako obravnava prispevek Histofiziologija ščitnice.

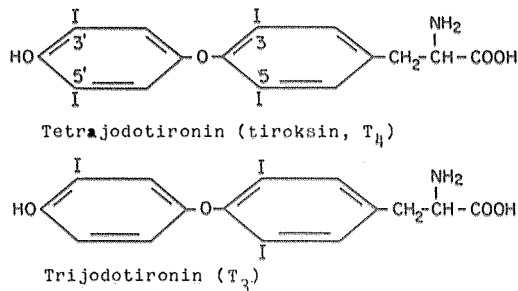
Ščitnična hormona T4 in T3 (slika 1) imata po kakovosti enake učinke, ki pa se razlikujejo po hitrosti in moči. T3 je okrog štirikrat močnejši kot T4 in učinkuje hitreje v krajšem času, vendar je v krvi v veliko nižji koncentraciji kot T4. Tako sta oba hormona funkcionalno po-

Naslov avtorice: Prof. dr. Ljubica Kamarić, dipl. ing.-chem., Inštitut za patološko fiziologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, Zaloška 4, 61000 Ljubljana, Slovenija.

membna, čeprav je videti T4 v mnogih vidikih hormonskega delovanja v tarčnih celicah kot prohormon.¹

Biosinteza T4 in T3

Za hormonogenezo v ščitnici je bistven tiroglobulin. To je glikoprotein z molekularno maso 660.000 Da, v katerem nastajata T4 in T3. Sintetizirajo ga folikularne celice in izločajo v lumen foliklov. Njegova masa v žlezi znaša okrog 50 % vseh beljakovin, ki se sintetizirajo v ščitnici. V svoji molekuli ima 140 tirozilnih skupin.⁸ To je vsebnost tirozina kot pri drugih beljakovinah s podobno molekularno maso. Tirozin je neesencialna aminokislina, ki je para-hidroksi derivat esencialne aminokislina fenilamina. Za sintezo hormona je poleg normalne strukture in aktivnosti ščitnice ter tiroglobulina oziroma vsega, kar je potrebno za njegovo sintezo, bistven še jod.



Slika 1. Strukturni formulir tiroksina in trijodotironina.
Figure 1. Structural formulas of thyroxine and triiodothyronine.

Jod vnašamo iz okolja v anorganski obliki kot jodid ali pa organsko vezanega. Jodid vnašamo s pitno vodo in s kuhinjsko soljo, če je jodirana. (Če v pitni vodi ni dovolj joda, je lahko dieta z zelo malo soli, npr. pri hipertenziji, srčnih in ledvičnih boleznih ali hudih shujševalnih kurah, vzrok za nezadosten vnos joda s hrano.) Organsko vezanega joda je razmeroma veliko v "morskih sadežih" (mehkužci in ribe), zato je smotrno glede na preskrbo z jodom vsaj enkrat na teden uživati meso morskih živali. Jod se iz prebavil absorbira kot jodidni ion. Zato se tudi organsko vezan jod mora v prebavilih reducirati v jodidni ion. V

molekuli T4 odpade na jod 66 % mase, v molekuli T3 pa 58 %. V normalnih razmerah se izloča iz ščitnice v kri na dan okrog 90 ug T4 in 30 ug T3. To pomeni, da mora v žlezo priti dnevno okrog 77 ug joda, da se ohranja stacionarno stanje. V naravi je bolj malo joda. Zato se je v ščitnici razvil učinkovit sistem za zajemanje joda iz krvi (jodidna črpalka). To je aktiven proces, ki terja energijo iz presnovnih procesov in je zmožen usmeriti jodidne ione v ščitnico, tudi če je v plazmi 50-krat manjša koncentracija kot v ščitnici. Kadar je ščitnica najbolj aktivna, je koncentracijsko razmerje tudi 250 : 1. Aktivnost jodidne črpalke okrepi TSH. Transportni sistem za jodidne ione transportira še nekatere druge enovalentne anione, npr. perkloratne in pertehnetatne. Ti ioni se uporabljajo v diagnostičnih testih za vizualizacijo ščitnice (pertehnetatni) ali pa za ugotavljanje zmogljivosti jodidne črpalke (perkloratni). Za normalno hormonogenezo v ščitnici je potrebno okrog 50 mg joda na leto oziroma okrog 1 mg na teden. Normalno je hormonsko vezanega joda v ščitnici 5 do 10 mg in pomeni zaščitno zalogo za razmere, ko se zmanjša vnos joda s hrano.⁹

Prva kemijska sprememba jodidnih ionov, potem ko vstopijo v folikularne celice, je njihova oksidacija v bolj elektrofilne oblike (verjetno proste radikale), ker se jodidni ioni sami ne morejo vgraditi v tiroglobulin. Ti intermedijati morajo biti zelo kratkega veka, ker sta organski jod in jodid edini obliki joda, ki ju je mogoče dokazati v ščitnici. Prosti jodidni ioni so v ščitnici v nizkih koncentracijah, kar pomeni, da se hitro oksidirajo. Njihovo oksidacijo katalizira ščitnična peroksidaza. To je encim s hemom kot s prostetično skupino, ki uporablja kot substrata jodid in vodikov peroksid^{10, 11, 12} Če je sistem peroksidaze blokiran ali pa ga zaradi dedne napake sploh ni, preneha sinteza ščitničnih hormonov.

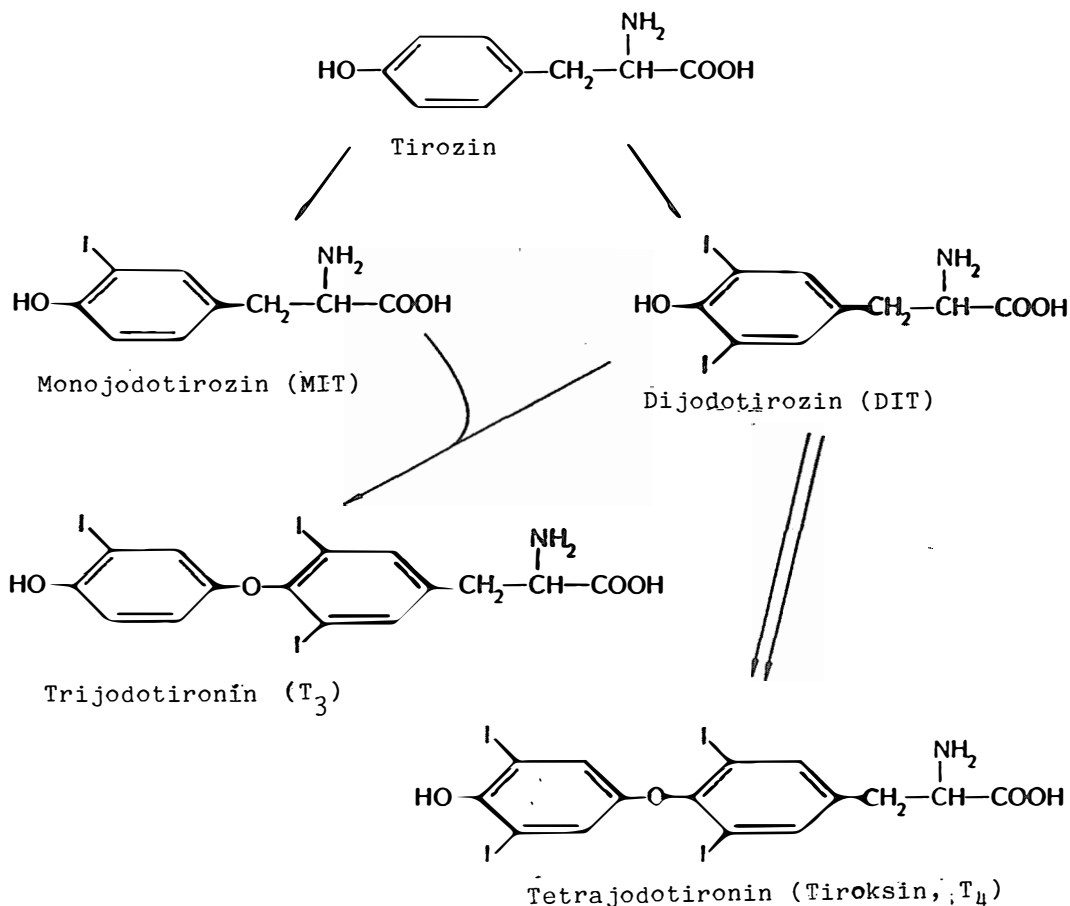
Vezava joda na tirozinske ostanke tiroglobulina se imenuje organifikacija joda. Za jodiranje tiroglobulina je pomembna terciarna struktura njegove molekule, ker so tedaj tirozinske skupine v pravšnji legi za jodiranje.¹³ Podatki v literaturi niso enotni glede kraja organifikacije

tiroglobulina. Po nekaterih avtorjih se tiroglobulin jodira v folikularnih celicah (ob apikalni membrani), po drugih pa v folikularnem lumnenu.^{14, 15} Novejši podatki govorijo v prid jodiranju tiroglobulina po izločanju iz folikularnih celic.¹⁶

Tirozilne skupine v tiroglobulinu se najprej jodirajo v monojodotirozilne skupine, potem pa v dijodotirozilne. Ena šestina vseh tirozilnih skupin v molekuli tiroglobulina (to je dobrih 20 tirozinskih ostankov) se jodira. V naslednjih minutah, urah ali celo dnevih se čedalje več dijodotirozilnih skupin združuje z etersko vezjo (coupling reaction) v T₄, ki ostaja kovalentno vezan na tiroglobulin, ali pa se ena monojodo-

tirozilna skupina združi z dijodotirozilno skupino v T₃ (slika 2).¹⁷ Po nastanku jodiranih tironinskih ostankov vsebuje molekula tiroglobulina tri do štiri skupine T₄; skupin T₃ je manj, niti ena na molekulo tiroglobulina - na vsakih 10 skupin T₄ je ena skupina T₃. V taki obliki ostaneta hormona uskladiščena v ščitnici. Njuna množina zadošča za normalno ščitnično aktivnost tudi dva do tri mesece potem, ko popolnoma preneha sinteza hormonov.⁹ V primerjavi z drugimi endokrinimi žlezami je to največja zaloga hormona v žlezi.

V normalnih razmerah se tiroglobulin izloča v zanemarljivih množinah v kri (verjetno prek limfe); njegovo izločanje v kri se zveča pri



Slika 2. Shema organifikacije joda v ščitnici in združevanja jodiranih tirozinov v tetrajodotironin in trijodotironin (T₄ in T₃).

Figure 2. Scheme of iodine organification and coupling of iodinated tyrosines into tetraiodothyronine and triiodothyronine (T₄ and T₃).

nekaterih vnetnih procesih ter pri neoplastičnih in hiperaktivnih stanjih ščitnice. Namesto sekrecije vstopa jodiran tiroglobulin s pinocitozo v folikularne celice, kjer ga po zlitju pinocitičnih mehurčkov z lizosomi v fagolizosome hidrolizirajo proteaze. Sproščena T4 in T3 se izločata v plazmo v razmerju 10:1, kar je nekaj manj kot razmerje v tiroglobulinu in je verjetno posledica pretvorbe T4 v T3 znotraj žleze.¹⁸ Hormona se po difuziji skozi bazalno membrano folikularnih celic v bližnje kapilare vežeta v plazmi na transportne beljakovine. Okrog tri četrtine jodiranih tirozinskih ostankov se nikoli ne združi v ščitnične hormone in se pri proteolizi tiroglobulina v fagolizosomih tudi sproščajo, vendar ne prestopajo v kri, temveč se dejodirajo z encimom dejodazo (angl. deiodinase). Večina tako sproščenega joda se v žlezi reciklira za nadaljnjo hormonsko sintezo. Ta jodid je tudi pomeben vir joda v ščitnici.¹⁹ Pri prirojenem ali podedovanem pomanjkanju dejodaze se lahko razvije hipotiroidizem. TSH je glavni regulacijski faktor sproščanja ščitničnih hormonov v kri.⁹

Transport ščitničnih hormonov v plazmi

Po izločanju v kri se veže na plazemske beljakovine 99,97 % T4 in 99,7 % T3. Tako visoka stopnja vezanja ima svoj "raison d'être": pomeni uskladiščenje hormona tudi v plazmi in blaži nihanja v plazemski koncentraciji hormonov; tudi onemogoča večje izgube prostih hormonov pri glomerularni filtraciji v ledvicah. Okrog 80 % ščitničnih hormonov je vezanih na globulin, ki veže tiroksin (TBG), 10 do 15 % na prealbumin, ki veže tiroksin (TBPA), in ostanek na albumin. Množina TBG v plazmi je le okrog 10 do 15 mg na liter, vendar sta hormona zaradi velike afinitete TBG v glavnem vezana nanj.²⁰ Afiniteta TBG za T4 je nad šestkrat večja kot za T3. Razlika v trdnosti vezave in znatno višja koncentracija T4 kot T3 v krvi pojasnjujeta, zakaj je celotna koncentracija T4, vezanega na beljakovine v plazmi, okrog 60-krat večja kot pri T3. Iz kompleksa s TBG se hormona počasi sproščata v tkiva (kljub nekovalentni vezavi na plazemske beljakovine). Polovica T4 se sprostí v približno enem tednu,

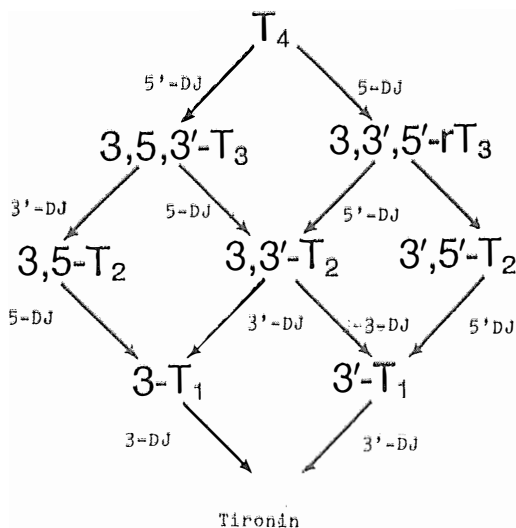
polovica T3 pa v enem dnevu. Po vstopu v tkivne celice se oba hormona ponovno vežeta na beljakovine, tokrat intracelularne, in se spet T4 veže močnejše kot T3. Delovanje T3 je okrog štirikrat močnejše kot T4. Časovni presledek med vstopom v celice in učinki je pri T3 6 do 12 ur, pri T4 dva do tri dni. Višek dosežejo učinki T3 v dveh do treh dneh, učinki T4 pa po preteku 10 do 12 dni.¹

Presnova ščitničnih hormonov na periferiji in učinki

Po vstopu v tkivne celice se večina T4 dejodira, in to 30 % na zunanjem obroču in okrog polovica na notranjem. Dejodiranje zunanjega obroča daje T3 (5'-dejodaza), dejodiranje notranjega obroča (5-dejodaza) pa rT3, ki ni hormonsko aktiven (slika 3). Nadaljnje dejodiranje T3 in rT3 poteka prek dijodo- in monojodotironinov do tironina (slika 3). Čeprav dejodiranje do tironina poteka lahko v vseh tkivih, je najbolj živahno v jetrih in ledvicah.²¹ Poleg dejodiranja se ščitnični hormoni presnavljajo s konjugiranjem. Konjugata, T4 z glukuronsko kislino in T3 z žveplovo, se izločata z žolčem. Oksidacija stranske alaninske verige daje derivata oetne kisline, tetrajodotiroocetno in trijodotiroocetno kislino, katerih majhna aktivnost je brez pomena pri celotni aktivnosti ščitničnih hormonov. S konjugacijo in oksidacijo stranske verige se presnovi okrog 15 % ščitničnih hormonov.²² Od celotnega T3, ki se v normalnih razmerah proizvede na dan, odpade kakšnih 85 % na T3, ki nastane pri dejodiranju T4.²³

V celicah se T3 lahko veže na beljakovino, ki ima majhno afiniteto pa veliko zmogljivost za vezavo T3, ali vstopi v jedro.

T3, vezan na intracelularno beljakovino, verjetno pomeni zalogo T3 v celici. V jedru je vsaj 90 % ščitničnih hormonov v obliki T3. Receptor za T3 je soroden s steroidnimi receptorji tako po strukturi²⁴ kot po nastanku.²⁵ Receptor je nehistsonska beljakovina z maso 55.000 Da, ki je čvrsto vezan na kromatin v jedru. Vendar niso vsi receptorji za ščitnične hormone enaki; tako npr. dva homologna onkogeni erb A kodirata za beljakovine z različnimi zmogljivos-



Slika 3. Zaporedno dejodiranje tiroksina do tironina. DJ - dejodaza. Razen T₄ in T₃ so vsi drugi presnovki hormonsko neaktivni.

Figure 3. Sequential deiodination of thyroxine into thyronines. DJ - deiodinase. All metabolites but T₄ and T₃ are hormonally inactive.

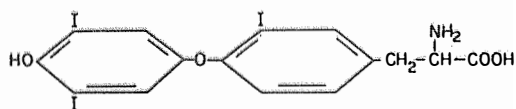
tmi za vezavo T₃ (26). Z razlikami v receptor-skih reakcijah se dajo pojasniti razlike v občutljivosti tarčnih tkiv za ščitnične hormone. Na receptor v jedru se veže lahko tudi T₄, vendar je afiniteta receptorja za T₄ le okrog 10 % afinitete za T₃. Prisotnost encima 5'-dejodaze, ki dejodira T₄ v T₃, in receptorske reakcije kažejo na to, da je T₃ glavni ščitnični hormon v tarčnih celicah. Iz T₄ nastaja pod vplivom 5'-dejodaze (dejodiranje na notranjem obroču v molekuli T₄) rT₃ (slika 4). rT₃ je v človeški in živalskih plazmah v zelo nizkih koncentracijah (okrog 0,4 ug/l). V perifernih tkivih se hitro dejodira v diiodotironin in je tako rekoč brez kalorigenega učinka, značilnega za T₃ in T₄. rT₃ in T₄ naj bi varovala tkivne celice pred preveliko hitrostjo oksidacijskih procesov. V normalnih razmerah ima rT₃ kratek razpolovni čas. V razmerah, ko niso zaželeni živahni oksidacijski procesi, npr. pri stradanju, se zmanjša aktivnost 5'-dejodaze, s katero se tudi rT₃ dejodira (v diiodotironin), in se ohranja razmeroma visoka koncentracija rT₃ ob nizki koncentraciji T₃.²⁷

Ščitnična hormona povečata presnovno aktiv-

nost skoraj v vseh tkivih. Bazalni meatoblizem se lahko poveča za 60 do 100 % nad normalno vrednostjo, če se zelo poveča izločanje hormonov. Zelo se poveča hitrost porabe goriv za pridobivanje energije.²⁸ Poveča se hitrost sinteze beljakovin, vendar tudi hitrost razgradnje. Med odraščanjem se pospeši rast, ki je lahko večja v zgodnejšem obdobju. Vendar se pospeši tudi dozorevanje kosti in se epifize zapro bolj zgodaj, tako da je dejanska višina odraslega lahko manjša, kot bi bilo pričakovati. Poveča se tudi aktivnost večine endokrinih žlez.

Pri stopnjevanem izločanju ščitničnih hormonov se povečata število in velikost mitohondrijev. Tudi celotna površina mitohondrijskih membran se poveča sorazmerno s povečanjem hitrosti presnovnih procesov.²⁹ Povečanje števila in aktivnosti mitohondrijev je lahko posledica zvečane aktivnosti celic ali pa je vzrok za povečanje celularne aktivnosti. Novejši podatki govorijo v prid domnevi, da učinkujejo ščitnični hormoni neposredno na mitohondrije,³⁰ vendar verjetno ne prek nuklearnih receptorjev. Mitohondriji nabrekajo in se oskidativna fosforilacija odklopi od oksidacijskih procesov v dihalni verigi pri izredno visokih koncentracijah ščitničnih hormonov. Vendar pa "in vivo" niso nikoli videti tako visoke koncentracije ščitničnih hormonov, niti ne pri bolnikih s tirotoksikozo.

Dobro znano povečanje porabe kisika pod vplivom ščitničnih hormonov je najverjetneje posledica delovanja T₃ na Na/K-ATPazo. To je membransko vezan encim, ki je odgovoren za transport ionov skozi celične membrane, s katerim se vzdržuje intracelularno nizka koncentracija natrijevih ionov in visoka koncentracija kalijevih ionov. Ta ionski transport porablja 20 do 40 % vse energije, ki se sprošča v celicah. T₃ sproži prek interakcije z nuklearnim receptorjem indukcijo sinteze tega encima in vsaj polovica povečane porabe energije in s tem tudi



Reverzni trijodotironin (rT₃)

Slika 4. Strukturna formula reverznega trijodotironina.
Figure 4. Reverse triiodothyronine structural formula.

povečanega sproščanja toplote gre na rovaš povečane mase Na/K-ATPaze.^{31, 32} Tudi v sinaptosomih se pod vplivom trijodotironina zveča aktivnost Na/K-ATPaze.³³ Poleg tega učinkuje T₃ na samo celično membrano tako, da jo naredi bolj prepustno za natrijeve ione, kar še bolj poveča aktivnost encima.

Ščitnični hormoni pospešujejo skoraj vse reakcije in procese pri presnovi ogljikovih hidratov: od vstopanja glukoze v celice in pospešene absorpcije iz prebavil do glikolize in glukoneogeneze. Spodbujajo še sekrecijo insulina, ki tudi posega v presnovo. Ravno tako vplivajo na vse plati presnove maščob. Mobilizirajo lipide iz maščobnega tkiva; zato se zveča koncentracij prostih maščobnih kislin v plazmi. Pospešujejo oksidacijo prostih maščobnih kislin v celicah, in se zaloge lipidov hitro izčrpavajo. Pospešujejo tudi lipogenezo, vendar bolj prevladujejo lipolitični učinki. V plazmi se razen koncentracije prostih maščobnih kislin, ki se zviša, zniža koncentracija vseh drugih lipidov (holesterol, fosfolipidi, trigliceridi). Znižanje koncentracije holesterola v plazmi je posledica njegovega pospešenega izločanja z žolčem, zaradi zvečanega števila receptorjev za lipoproteine nizke gostote v hepatocitih. Zato se lipoproteini nizke gostote, s katerimi se transportira največ holesterola v plazmi, hitro odstranjujejo iz plazme pod vplivom ščitničnih hormonov.^{34, 35}

Vsi ti tako številni in pestri učinki ščitničnih hormonov temeljijo na spodbujanju transkripcije velikega števila genov v jedrih tkivnih celic. Zato nastanejo številne različne informacijske RNA (mRNA) in se v nekaj minutah ali urah sintetizirajo najrazličnejše funkcionalne in strukturne beljakovine, med njimi tudi encimi, ki katalizirajo katabolne procese. Vendar se vsi ti produkti genskega izražanja ne sintetizirajo v enaki količini, pri nekaterih se beljakovinska masa poveča neznatno, pri drugih pa lahko nekajkratno.

Nekateri učinki ščitničnih hormonov ne temeljijo na aktiviranju genske transkripcije. Poleg učinkov na mitohondrije je tak učinek tudi povečanje aktivnosti Ca-ATPaze v membrani eritrocitov.³⁶ Temu učinku ščitničnih hormonov

naj bi botrovala interakcija kateholaminov z alfa 1-adrenergičnimi receptorji.³⁷ Uveljavljane tako različnih učinkov terja tudi regulacijo aktivnosti ščitnice, ki je ubrana z aktivnostjo hormonov na periferiji. Regulacija ščitnice poteka na več ravneh: nad ščitnico (TRH, TSH), na ravni ščitnice (kamor spada tudi avtonomna regulacija ščitnice) in pod ščitnico (T₃G in koncentracija prostih hormonov v plazmi, presnova hormonov na periferiji in interakcija z receptorji). (Kot je v uvodu povedano, je regulacija ščitnice podrobneje obravnavana v prispevku *Histofiziologija ščitnice*.)

Posebnost ščitnice je njena izredna adaptabilnost na različne razmere, tako notranje, npr. spol, starost, nosečnost, celo menstrualni cikel, stanje prehranjenosti organizma, telesna temperatura, telesna aktivnost, kot zunanje, npr. podnebne razmere.

Takšno sposobnost prilagajanja aktivnosti ščitnice na različne razmere zagotovo tudi omogoča zelo razvita večstranska regulacija aktivnosti ščitnice.

Literatura

1. Buergi H. The thyroid gland. In: Labhart E ed. *Clinical endocrinology. Theory and practice*, second edition. Berlin: Springer Verlag, 1986: 181-348.
2. Samuels HH, Tsai JS. Thyroid hormone action in cell culture: demonstration of nuclear receptor in intact cells and isolated nuclei. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; **70**: 3488-91.
3. Baxter JD, Eberhardt JW, Apriletti LK et al. Thyroid hormone receptors and responses. *Recent Prog Horm Res* 1979; **35**: 97-153.
4. Sap J, Munoz A, Dumm K et al. The c-erb-A protein is a high affinity receptor for thyroid hormone. *Nature* 1986; **324**: 635-40.
5. Weinberger C, Thompson CC, Ong ES, Lebo R, Evans RM. The c-erb-A gene encodes thyroid hormone receptor. *Nature* 1986; **324**: 641-6.
6. Thompson CC, Weinberger C, Lebo R, Evans RM. Identification of novel thyroid hormone receptor expressed in the mammalian central nervous system. *Science* 1987; **237**: 1610-3.
7. Ojamma K, Klein J. In vivo regulation of recombinant cardiac myosin heavy chain expression by thyroid hormone. *Endocrinology* 1993; **132**: 1002-6.

8. Chernoff SB, Rawitch AB. Thyroglobulin and characterization of thyroxine containing polypeptide from bovine thyroglobulin. *J Biol Chem* 1981; **256**: 9425-30.
9. DeGroot LJ, Niepomniszcze H. Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects. *Metabolism* 1977; **26**: 665-718.
10. Taurog A. Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis. *Recent Prog Horm Res* 1970; **26**: 189-247.
11. Davidson B, Neary JT, Strout HV, Maloof F, Soodak M. Evidence for a thyroid peroxidase associated "active iodine" species. *Biochem Biophys Acta* 1978; **522**: 218-26.
12. Magnusson RP, Taurog A, Dorris ML. Mechanism of iodine-dependent catalytic activity of thyroid peroxidase and lactoperoxidase. *J Biol Chem* 1984; **259**: 197-205.
13. Rawitch AB, Chernoff SB, Litwer MR, Rouse JB, Hamilton JW. Thyroglobulin structure-function. The amino acid sequences surrounding thyroxine. *J Biol Chem* 1983; **258**: 2079-82.
14. Ekholm R. Iodination of thyroglobulin. An intracellular or extracellular process? *Mol Cell Endocrinol* 1981; **24**: 141-63.
15. Oefverholm T, Ericson LE. Intraluminal iodination of thyroglobulin. *Endocrinology* 1984; **114**: 827-35.
16. Gruffat D, Venat N, Marriq C, Chaband O. Thyroid hormone synthesis in thyroglobulin secreted by porcine thyroid cells cultured on porous bottom chambers. Effect of iodide. *Endocrinology* 1992; **131**: 2921-7.
17. Gavaret J-M, Cahnmann HM, Nunez J. Thyroid hormone synthesis in thyroglobulin. The mechanism of the coupling reaction. *J Biol Chem* 1981; **256**: 9167-73.
18. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones. Physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 1981; **2**: 87-102.
19. Hildebrandt JT, Halmi NS. Intrathyroidally generated iodide: The role of transport in its utilization. *Endocrinology* 1981; **108**: 842-9.
20. Robbins J, Cheng S-Y, Gershengorn MC, Glinoeer D, Cahnmann HJ, Edelnock H. Thyroxine transport proteins of plasma: molecular properties and biosynthesis. *Recent Prog Horm Res* 1978; **34**: 477- 519.
21. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev* 1984; **5**: 151-84.
22. Chopra LJ, Solomon DH, Chopra U, Wu SY, Fisher DA, Nakamura Y. Pathways of metabolism of thyroid hormones. *Recent Prog Horm Res* 1978; **34**: 521-67.
23. Schimmel M, Utiger RD. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormone. *Ann Intern Med* 1977; **87**: 760-8.
24. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988; **240**: 889-95.
25. Lazar MA, Eodin RA, Darling DS, Chin WW. A novel member of the thyroid/steroid hormone receptor family is encoded by the opposite strand of the rat c-erb-A transcriptional unit. *Mol Cell Biol* 1989; **9**: 1128-36.
26. Miyama N, Hosiuchi R, Shikiya Y et al. Two erb A homologs encoding proteins with different T3 binding capacities are transcribed from opposite DNA strands of the same genetic locus. *Cell* 1989; **57**: 31-9.
27. Burman KD, Lukes Y, Wright FD, Wartofski L. Reduction in hepatic triiodothyronine binding capacity induced by fasting. *Endocrinology* 1977; **101**: 1331-3.
28. Sestoft LJ. Metabolic aspects of the calorogenic effect of thyroid hormones in mammals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; **489**-506.
29. Oppenheimer JH, Schwartz HI, Mariash CN, Kinlaw WB, Wong NCW, Freaque HC. Advances in our understanding of the thyroid hormone action at the cellular level. *Endocr Rev* 1987; **8**: 288-302.
30. Oreilly I, Murphy MF. Studies on the rapid stimulation of mitochondrial respiration by thyroid hormone. *Acta Endocrinol* 1992; **127**: 542-6.
31. Ismail-Beigi F, Edelman IS. The mechanism of thyroid calorigenesis: role of active sodium transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970; **67**: 1071-77.
32. Smith TJ, Edelman IS. The role of sodium transport in thyroid thermogenesis. *Fed Proc* 1979; **38**: 2050-2.
33. Sarker PK, Ray AK. Synaptosomal action of thyroid hormone - changes in Na/K-ATPase in adult rat cerebral cortex. *Hormone Metab Res* 1993; **25**: 1-2
34. Scarabottolo L, Trezzi E, Roma P, Catapano AL. Experimental hypothyroidism modulates the expression of low density lipoprotein receptor by the liver. *Atherosclerosis* 1986; **59**: 329-33.
35. Gross G, Sykes M, Arellano R, Fong B, Abgel A. HDL clearance and receptor-mediated catabolism of LDL are reduced in hypothyroid rats. *Atherosclerosis* 1987; **66**: 269-75.
36. Botta JA, de Mendoza D, Morrero RD, Farias RN. High affinity L-triiodothyronine binding sites on washed rat erythrocytes membranes. *J Biol Chem* 1983; **258**: 6690-2.
37. Sundquist JA, Blas SD, Hogan JE, Dario FB, Davis PJ. The alpha 1 adrenergic receptor in human erythrocyte membranes mediates interaction in vitro of epinephrine and thyroid hormone at the membrane Ca-ATPase. *Cell Signal* 1992; **4**: 795-9.

Razpoložljivi epidemiološki podatki o nemalighnih boleznih ščitnice v Sloveniji

Available epidemiological data on benign diseases of the thyroid gland in Slovenia

Daša Moravec-Berger¹ in Sergej Hojker²

¹ Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije,
² Klinika na nuklearno medicino, Klinični center, Ljubljana

V prispevku sta avtorja kritično ocenila razpoložljive epidemiološke podatke o nemalighnih boleznih ščitnice, ki so jih zbrali v Sloveniji na različnih ravneh.

Podatki, ki jih zbirajo v okviru redne zdravstvene statistike, so nedosledni. Približno oceno o epidemiologiji nemalighnih boleznih ščitnice si lahko ustvarimo na osnovi izsledkov pilotskih študij, ki so zbrani le za območje mesta Ljubljane.

Najdena je bila visoka prevalenca golše, enaka incidenca avtoimunske hipertiroze in hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva (14-15/100.000 prebivalcev), nizko izločanje joda v urinu (60.3 µg joda/g kreatinina) in nizka količina joda v kolostrumu.

Rezultati potrjujejo domnevo, da je vsaj v Ljubljani prisotna endemska golšavost. V ostalih predelih Slovenije lahko pričakujemo glede na stare rezultate še slabše stanje. V teku je epidemiološka študija, ki bo zagotovila podatke za celotno področje republike.

Odkrivanje kongenitalne hipotiroze teče redno že nekaj let, rezultati pa so primerljivi z ugotovitvami drugod po Evropi.

Ključne besede: epidemiologija nemalighnih boleznih ščitnice, endemska golša, jodna profilaksa, presajanje neonatalne hipotiroze, avtoimunska bolezen ščitnice

The available epidemiological data on benign diseases of the thyroid gland, collected at different levels, on the territory of the Republic of Slovenia were critically evaluated.

The data collected as part of regular health statistics are inconsistent. Preliminary epidemiologic data are available only for Ljubljana and surroundings, but could be used as an approximation for the whole territory.

The high prevalence of endemic goitre, nearly the same incidence of Graves' disease and Plummer's disease (14-15/100.000 inhabitants), low iodine excretion in the urine (60.3 µg/g of creatinine) and low iodine content in breast milk were found.

These results support the hypothesis that Ljubljana is a mild endemic area. The authors consider that in other parts of the Republic of Slovenia the situation could only be worse. The epidemiologic study in which the whole territory is included is in progress and will provide more data about other regions.

The screening for neonatal hypothyroidism has been going on for several years, and the results are comparable with those of other countries in Europe.

Key words: epidemiology of benign diseases of the thyroid gland, endemic goitre, iodine prophylaxis, screening for congenital hypothyroidism, autoimmune thyroid disease

Uvod

Pestre kombinacije morfoloških sprememb in funkcijskih motenj ščitnice, ki se med boleznijo

lahko spreminjajo, je pogosto težko uvrstiti v eno od veljavnih kategorij Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB 9), ki jo imamo na voljo za rutinsko statistično in epidemiološko spremljanje obolevnosti v Sloveniji. Zelo grobo informacijo o pogostnosti ščitnične patologije dobivamo iz podatkov redne zdravstvene statistike.

Naslov avtorice: Daša Moravec Berger, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva 2, 61000 Ljubljana, Slovenija.

Načrtovane epidemiološke raziskave bolezni ščitnice pa so v Sloveniji potekale le v omejenem obsegu.

Medtem ko na pojavnost avtoimunske bolezni ščitnice ne moremo vplivati, pa endemsko golšavost praktično lahko povsem preprečimo z jodno profilakso, ki pa jo lahko uspešno izvajamo le, če smo seznanjeni s številnimi lokalnimi dejavniki.

V prispevku bomo prikazali in kritično ocenili razpoložljive podatke, ki smo jih zbrali v Sloveniji na različnih ravneh, in povzeli najpomembnejše epidemiološke značilnosti endemske golšavosti in avtoimunske hipertiroze v svetu.

Gradivo in metode

O prevalenci in incidenci bolezni ščitnice oziroma o ogroženosti populacije bomo sklepali iz podatkov redne zdravstvene statistike, iz rezultatov usmerjenega zbiranja ugotovljenih diagnoz v specialističnih ambulantah Klinike za nuklearno medicino (KNM) in iz rezultatov posameznih pilotskih študij.

Evidenca bolezni ščitnice poteka v osnovni zdravstveni dejavnosti in v specialističnih ambulantah prek zbirnih poročil, ki jih dobiva Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Registrirajo stanja, zaradi katerih je oseba pregledana prvič v tekočem letu. V poročilih sta samo dve možnosti za uvrstitev bolezni:

- hipertiroze in
- druge bolezni ščitnice.

Na sistematskih pregledih šolskih otrok vnašajo podatek o palpatorno ugotovljeni velikosti ščitnice na poseben obrazec, ki je del poročila.

Podatke o glavnem vzroku hospitalizacij zbiramo prek bolniško statističnih listov. Ta prijava je individualna, glavni vzrok hospitalizacije opredelijo v bolnišnicah s štirimestno kodo po MKB 9.

Vir podatkov o vzroku smrti je zdravniško potrdilo o smrti in o vzroku smrti, ki vsebuje več diagnoz, po MKB 9 pa šifriramo samo osnovni vzrok. Za bolnike, ki so umrli v letu 1991 in so imeli kot osnovni vzrok smrti označeno nemaligno bolezen ščitnice, smo preverili originalna zdravniška poročila.

Povzeli smo statistične podatke za leto 1982 ambulate za bolezni ščitnice Klinike za nuklearno medicino (KNM), v katero gravitira približno polovica prebivalcev Slovenije (1.000.000 prebivalcev).

V okviru pilotske študije o endemski golšavosti na Slovenskem smo v letih 1990 in 1991 pregledali vzorec 568 otrok 7. razredov osnovnih šol in 3. razredov srednjih šol na območju občine Ljubljana - Center. Vsem otrokom smo palpali ščitnico in klinično ocenili njeno velikost v skladu s kriteriji WHO¹:

stopnja 0: normalna žleza;

stopnja 1a: žlezo tipamo, pri normalnem položaju glave ni vidna;

stopnja 1b: žlezo tipamo, vidna samo pri maksimalni retrofleksiji glave;

stopnja 2: žlezo vidimo pri normalnem položaju glave;

stopnja 3: velika golša, ki jo opazimo že z večje razdalje.

V študijo so bili zajeti naključno izbrani celotni razredi, prvih nekaj celotnih razredov smo vključili v manjši vzorec 174 otrok. Vsem v ta vzorec vključenim preiskovancem smo izmerili volumen žleze z ultrazvokom (Diasonic DRF 300, 10 MHz sonda), količino joda² in kreatinina v urinu, koncentracijo TSH v serumu ter prisotnost protiščitničnih protiteles (mikrosomalna in tiroglobulinska protitelesa ter anti-TPO (Thyroid Peroxidase) protitelesa - določena z RIA metodami firme Henning) v serumu.

V Sloveniji smo pričeli sistematično odkrivati prirojene hipotiroze leta 1981 in od leta 1985 program pokriva celotno republiško območje. V kapljici krvi, odvzeti tretji dan po rojstvu, na KNM izmerimo koncentracijo TSH. Če je koncentracija višja od 20 mU/l, je otrok napoten za sprejem na Pediatrično kliniko, pri vrednostih od 15 - 20 mU/l pa ponovimo preiskavo.

Rezultati

V letu 1991 je bilo v dejavnostih šolske medicine, medicine dela, borcev in splošne medicine registriranih: 2076 primerov hipertiroze in 4211 drugih bolezni ščitnice. Od tega je bilo v dejav-

nosti splošne medicine ob prvem pregledu zabeleženih 1497 primerov hipertiroze, od teh 555 v ambulantah v ljubljanski regiji, ter 2982 drugih boleznih ščitnice, od katerih 1045 v Ljubljani.

Na enak način in v isti dejavnosti splošne medicine je bilo leta 1988 zabeleženih 1049 primerov hipertiroze in 2587 drugih boleznih ščitnice. K specialistu je bilo napotenih 78 % bolnikov s hipertirozo in 54 % zaradi drugih boleznih ščitnice.

Na sistematskih pregledih šolskih otrok od sedmega do osemnajstega leta starosti so v letu 1991 zbrali podatke iz sedmih regij Slovenije. Povečana ščitnica je bila ugotovljena pri 0.69 % pregledanih.

V specialističnih ambulantah je bilo 1991. leta 3257 vseh primerov hipertiroze in 9916 drugih boleznih ščitnice.

Podrobnejša obdelava bolniško statističnih listov za leto 1991 pokaže skupno 850 hospitalizacij zaradi tistih boleznih ščitnice, ki po MKB 9 sodijo med kategorije 240 do 246, kar zajame vse razen neoplazem, boleznih perinatalnega obdobja, poškodb in zastrupitev. Od tega števila je bilo zaradi eutirotične golše hospitaliziranih 396, zaradi avtoimunske hipertiroze 119 in ostalih oblik hipertiroze 166 bolnikov. Na kirurških oddelkih v Sloveniji (brez Onkološkega inštituta) je bilo hospitaliziranih 264 bolnikov (13.2/100.000 prebivalcev). V tabeli 1 prikazujemo hospitalizacije po regijah stalnega prebivališča in kraju hospitalizacije (stopnja hospitalizacije zaradi nemalighnih boleznih ščitnice je 41.52/100.000 prebivalcev), v tabeli 2 pa po starosti

in spolu bolnikov. 53 % hospitalizacij odpade na starostno skupino 35-64 let in 84.7 % hospitaliziranih bolnikov je žensk.

Zaradi malignoma ščitnice je bilo še 273 hospitalizacij, ostali primeri pa so izjemni.

V letu 1991 je bilo registriranih 12 umrlih, pri katerih je bila kot osnovni vzrok smrti šifri rana nemaligna bolezen ščitnice. Iz originalnih zdravniških potrdil o smrti sva ugotovila:

- da je pri 1 umrlem smrt povzročila asfiksija kot posledica kompresije traheje, kar lahko nedvomno pripišemo bolezni ščitnice;
- pri 3 umrlih lahko glede na ostale diagnoze sklepamo, da je bolezen ščitnice lahko vplivala na potek dogodkov, ki so privedli do smrti;
- pri 2 umrlih obstaja samo teoretična možnost, če sploh, da je bolezen ščitnice vplivala na potek dogodkov;
- pri 6 umrlih nemalighno obolenje ščitnice ni moglo privedi do smrti (pri 2 umrlih v potrdilu ni bilo diagnoze nemalignega ščitničnega obolenja, pri ostalih pa ni verjetno, da bi navedena bolezen ščitnice glede na ostala navedena stanja mogla vplivati na potek dogodkov, ki so privedli do smrti).

V letu 1982 je bilo v tirolški ambulanti KNM na novo odprtih 4423 kartotek, med katerimi je bilo: 1017 (23 %) primerov eutirotične golše (difuznih in nodoznih skupaj), 135 (3,0 %) avtoimunske hipertiroze (incidenca približno 14/100.000 prebivalcev) in 146 (3,3 %) primerov hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva (incidenca približno 15/100.000 prebivalcev). Pri približno polovici preostalih nismo našli

Tabela 1. Število hospitalizacij zaradi motenj ščitnice (šifre MKB-9 2400 do 2469) v Sloveniji z odstotnimi deleži po spolu in starostnih skupinah v letu 1991.

Table 1. Hospital admissions because of thyroid gland disorders (codes ICD-9 from 2400 to 2469) in Slovenia with percentages by sex and age groups in 1991.

Starostne skupine/ Age groups	Vsi/All	Moški/Men	Ženske/Women
0-14 let/years	77 (9.1 %)	30	47
15-18 let/years	15 (1.8 %)	4	11
19-34 let/years	80 (9.4 %)	15	65
35-64 let/years	452 (53.2 %)	65	387
>65 let/years	226 (26.6 %)	16	210
Vse starosti/ All Groups	850 (100 %)	130 (15.3 %)	720 (84.7 %)

Tabela 2. Število hospitalizacij zaradi motenj ščitnice (šifre diagnoze 2400 do 2469) po bolnišnicah in regijah bivališča v letu 1991.

Table 2. Hospital admissions because of thyroid gland disorders (codes ICD-9 from 2400 to 2469) by hospitals and regions of residence in 1991.

Bolnišnice /Hospitals	Regije bivališča / Regions of residence										
	Slove- nija	Celje	Nova Gorica	Koper	Kranj	Ljub- ljana	Mari- bor	Mur- ska Sobota	Novo	Ravno mesto	Druga biv. Ju- goslavije
Brežice	11	7	-	-	-	-	-	-	4	-	-
Celje	66	56	-	-	-	-	-	-	2	8	1
Golnik	8	-	-	-	7	-	-	-	1	-	-
Jesenice	6	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Izola	2	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Ljubljana UKC	458	11	3	36	87	279	2	11	25	4	13
Prešporska k.l.	84	5	2	9	12	41	5	3	3	4	3
Onkološki Inst.	18	4	1	-	5	5	-	-	3	-	-
Maribor	85	-	-	-	-	-	75	9	-	1	-
Murska Sobota	14	-	-	-	-	-	1	13	-	-	-
Topolšnica	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Novo mesto	9	-	-	-	-	-	-	-	9	-	1
Ptuj	6	-	-	-	-	-	6	-	-	-	1
Sežana	3	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-
Šlovenj Gradec	35	3	-	-	-	-	1	-	-	31	1
Šempeter	21	-	17	4	-	-	-	-	-	-	-
Trbovlje	2	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Skupaj/Total	830	87	24	53	117	326	90	36	47	50	20

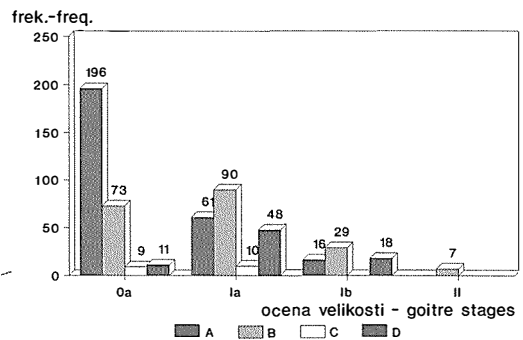
Stopnja hospitalizacije /100 000 prebivalcev
Hospital admission rate/100 000 inhabitants

41.5 35.9 23.7 38.7 60.1 54.8 27.4 27.5 35.4 37.2

obolenja žleze, pri drugih pa smo našli ostale bolezni ščitnice.

V študijo je bilo vključenih 568 preiskovancev, 292 dečkov in 276 deklic (trinajstletniki: 273 dečkov in 199 deklic, sedemnajstletniki: 19 dečkov in 77 deklic). Na sliki 1 je prikazana klinična ocena velikosti ščitnice v skladu z WHO klasifikacijo velikosti ščitnice. Če upoštevamo samo stopnjo 1b in 2, je prevalenca golše v celotnem vzorcu pregledanih otrok 12%, med deklicami 18% in med dečki 5%, če pa upoštevamo tudi stopnjo 1a, je prevalenca v celotnem vzorcu 49%, med deklicami 70% in med dečki 30%.

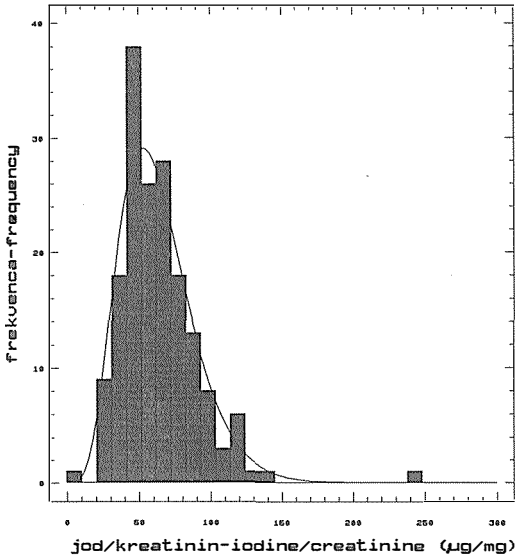
Prvih 174 otrok smo vključili v skupino za podrobnejši pregled. Razen povečane žleze ob pregledu nismo našli drugih kliničnih znakov obolenja ščitnice. Izmerjene koncentracije TSH v serumu so bile pri vseh v mejah normalnega območja (povprečna vrednost TSH = 2.29 ± 0.87 mU/l). Na sliki 2 je prikazana frekvenčna porazdelitev v urinu izločenega joda. Porazdelitev ni normalna. Mediana je 60.3 µg/g joda na



Slika 1. Frekvenčna porazdelitev klinične ocene velikosti ščitnice glede na kriterije SZO (A - dečki 13 let, B - deklice 13 let, C - dečki 17 let, D - deklice 17 let).

Figure 1. Frequency distribution of estimation of goitre size according to WHO criteria (A - boys 13 years, B - girls 13 years, C - boys 17 years, D - girls 17 years).

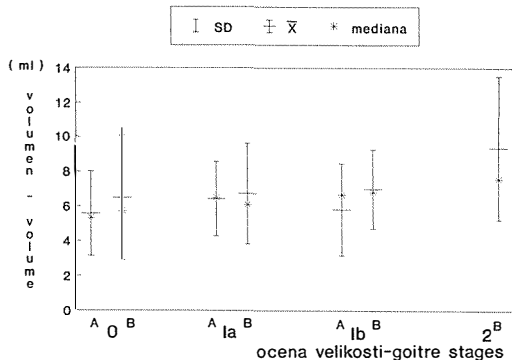
g kreatinina, razen enega primera so vse vrednosti pod 140 µg/g kreatinina. Podatke o izločenem jodu v urinu dopolnjujejo meritve koncentracije joda v materinem mleku (4.32 µg/dl), ki so jih opravili na Institutu Jožef Stefan.³



Slika 2. Frekvenčna porazdelitev izločenega joda v urinu.

Figure 2. Frequency distribution of iodine excretion in urine.

Na sliki 3 je prikazan odnos med klinično oceno velikosti žleze in izmerjenim volumnom s pomočjo ultrazvoka, posebej za dečke in za deklice. Ni korelacije med izmerjenim volumnom in klinično oceno.



Slika 3. Primerjava ultrazvočno izmerjenih volumnov ščitnice s klinično oceno (A - dečki, B - deklice).

Figure 3. Sonographically determined thyroid volume as compared with respective palpatory goitre stages (A - boys, B - girls).

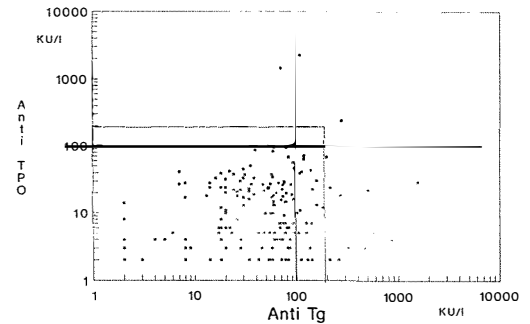
Pri 8% preiskovancev je bila najdena patološka količina vsaj enega tipa protiščitničnih protiteles (slika 4).

V obdobju od 1. 8. 1981 do 1. 1. 1993 je bil

testiran 241.201 novorojenček, patološko povišan TSH je bil odkrit povprečno na 3259 porodov. Preiskavo smo ponavljali pri 0.05%.

Razpravljanje

Evidentiranje in razvrščanje bolezni ščitnice je v ambulantah primarne zdravstvene dejavnosti zelo pomanjkljivo. Poročila o zdravstvenem stanju, ugotovljenem pri sistematskih pregledih šolskih otrok, ne vsebujejo podatkov o boleznih ščitnice, čeprav šolski zdravniki na posebnih obrazcih vpisujejo svoje ugotovitve o velikosti žleze. Pri sistematskih in kurativnih pregledih je ugotovljeno število bolezni ščitnice zelo nizko



Slika 4. Izmerjene koncentracije protiščitničnih protiteles z označenim območjem normalnih vrednosti in sivo cono.

Figure 4. Determined concentrations of different antibodies with marked normal range and gray zone.

glede na v študiji ugotovljeno prevalenco golše. V zdravstvenem varstvu predšolskih otrok in žensk uvrščajo vse endokrine bolezni skupaj. Registrirano število bolezni ščitnice je manjše kot v specialističnih ambulantah, čeprav pride vsak bolnik v specialistično ambulanto prvič v tekočem letu samo z napotnico splošnega zdravnika. Verjetno ne poročajo o tistih bolnikih, ki jim izdajo napotnico ob pregledu zaradi kake druge bolezni ali zaradi že znanega obolenja ščitnice. Izkušnje specialistov kažejo, da je delež hipertiroze v splošnih ambulantah zelo precejšen.

Podatek o številu hospitalizacij ne pove števila bolnikov, ker vključuje tudi vse hospitalizacije, ki so sledile prvi zaradi nadaljnega

zdravljenja. Največ takih primerov najprej diagnostično opredelimo na KNM, nato pa bolnike operirajo na Kliniki za torakalno kirurgijo. Število hospitalizacij zaradi nemalignih bolezni ščitnice na kirurških oddelkih pa se verjetno ne razlikuje bistveno od števila opravljenih strumektomij.

Presenetilo nas je registrirano število smrtnih izidov nemalignih bolezni ščitnice. Avtorja menita, da je nemaligna bolezen ščitnice lahko samo v polovici primerov direktno ali indirektno privedla do stanja, ki je povzročilo smrt.

Podatki o novih bolnikih tirološke ambulante KNM so sicer iz leta 1982, vendar se razmerja v zadnjem času niso bistveno spremenila. Opazamo skoraj enako incidenco novoodkritih primerov avtoimunske hipertiroze in hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva. Pri tem pa se moramo zavedati, da je etiopatogeneza obeh bolezni povsem različna. Medtem ko je incidenca avtoimunske hipertiroze v svetu relativno konstantna, je incidenca hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva predvsem odvisna od količine dnevnega vnosa joda.^{4, 5} Če primerjamo naše rezultate z rezultati angleške,^{5, 6} švedske,⁷ ali novozelandske študije,⁸ vidimo, da so povsem primerljivi s tistimi s švedskega področja z blago endemijo. Incidenca avtoimunske hipertiroze v Novi Zelandiji, kjer so že pred 50 leti uvedli jodno profilakso, je enaka kot pri nas, incidenca hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva pa je za polovico nižja. Rezultati potrjujejo predpostavko, da pri nas še vedno primanjkuje joda.

O endemski golšavosti na določenem področju lahko govorimo, če ima golšo več kot 10 % otrok od 6 do 12 leta, v kar vključimo stopnje 1, 2 in 3.¹ Če primerjamo rezultate naše pilotske študije (slika 1 in 2) s podatki za italijansko pokrajino severno Campanio, ugotovimo, da se tako prevalenca golše kot količina joda v prehrani tako rekoč ujemata.⁹ Težja pa je primerjava s starejšimi študijami, ko klinični kriteriji, po katerih ocenjuje mo velikost golše, še niso bili tako strogi.¹⁰

Palpacija je subjektivna metoda, močno odvisna od žlezne konsistence, poleg tega pa kriteriji WHO upoštevajo tudi inspekcijo, ki je močno odvisna od preiskovančeve konstitucije. Vsi na-

šteti kazalci so (poleg velikosti žleze) vključeni v klinično oceno velikosti, ki je zato izrazito subjektivna. To je najverjetnejša razlaga, zakaj ni korelacije med klinično razvrstitvijo in izmerjenim volumnom. Meritev volumna ščitnice z ultrazvokom (slika 3) je natančna metoda, vendar podobno kot Gutekunst¹¹ nismo našli statistične povezave med izmerjenim volumnom in izločenim jodom v urinu niti med izmerjenim volumnom in palpatorno razvrstitvijo.

Zanimivo pa je primerjati podatke iz literature. Če primerjamo povprečne vrednosti izmerjenih volumnov med populacijami z različno količino joda v prehrani, opazimo, da sta oba parametra obratno sorazmerna.^{12, 13, 14}

WHO priporoča dnevni vnos joda med 150 in 300 µg, količina izločenega joda v 24-urnem urinu je splošno sprejet indeks dnevnega vnosa joda in je enaka dnevni vnosu. Iz tehničnih razlogov primernejši kvocient jod/kreatinin v urinu dobro korelira s količino izločenega joda.¹⁵

Jodna profilaksa (10 mg KJ na kg soli oziroma od 5 - 15 mg/kg) je bila pri nas sicer uvedena že leta 1953 in zadnje preverjanje leta 1985 je pokazalo v povprečju zadovoljive rezultate (povprečna vsebnost joda v 40 vzorcih soli je bila 8,9 mg/kg, toda v 5 vzorcih pod 5 mg/kg). Vendar je količina joda prenizka. Tako tudi po kriterijih WHO¹⁶ glede količine izločenega joda v urinu in materinem mleku³ spadamo v endemsko področje stopnje I.

Glede na rezultate naše pilotske študije in izkušnje drugih dežel, Finske¹⁷ in Švice,¹⁸ domnevamo, da bo potrebno zvišati količino joda v prehrani. Izčrpnije podatke lahko pričakujemo od planirane epidemiološke študije.

Prevalenca prisotnosti protiščitničnih protiteles (slika 4) je v okviru pričakovanega in se ujema s podatki iz literature.¹⁹ Preiskovance s samo patološko povečanimi koncentracijami protiščitničnih protiteles, brez drugih znakov bolezni ščitnice, lahko označimo kot bolnike, ki pa trenutno ne potrebujejo zdravljenja, ker bolezen ni aktivna.²⁰ Predstavljajo rizično populacijo, ker ne vemo, kdaj bo pri njih bolezen postala klinično manifestna. Lahko pa pričakujemo, da ob normalnem vnosu joda, torej vi-

šjem, kot je trenutno, obstaja večja verjetnost, da razvijejo manifestno obliko avtoimunskega obolenja ščitnice.²¹ To pa je pomembno, ko planiramo povečanje vsakodnevnega vnosa joda.

Na incidenco kongenitalne hipotiroze zmerno pomanjkanje joda ne vpliva in podatki so primerljivi s tistimi v drugih evropskih državah (15). Vsekakor pa je dobro izpeljan program zgodnjega odkrivanja izredno pomemben, saj pravočasno zdravljenje omogoča otrokom povsem normalen razvoj.^{22, 23, 24}

Literatura

- Delange F. Les troubles dus à la deficiencie iodée. *Acta Clin Belg* 1990; **45**: 394-411.
- Dermelj M, Šlejkovec Z, Byrne AR. Rapid radiochemical neutron activation analysis for iodine in urine by different separation techniques. *Analyt* 1992; **117**: 443-6.
- Byrne AR, Kosta L, Dermelj M, Tušek-Žnidaršič M. Aspects of some trace elements in human milk. Trace elements. *Anal Chem Med&Biol* 1983; **2**: 21-35.
- Pickardt CR. Funktionelle Autonomie der Schilddrüse: Definition, Einteilung, Pathophysiologie und Funktion. *Med Klin* 1987; **82**: 499-502.
- Hall R, Lazarus JH. Changing iodine intake and the effect on thyroid disease. *British Med J* 1987; **294**: 721.
- Barker DJP, Phillips DIW. Current incidence of thyrotoxicosis and past prevalence of goitre in 12 British towns. *Lancet* 1984; 567-70.
- Lundgren E, Christensen SB. Decreasing incidence of thyrotoxicosis in an endemic goitre inland area of Sweden. *Clin Endocrinol* 1990; **33**: 133-8.
- Brownlie BEW, Wells JE. The epidemiology of thyrotoxicosis in New Zealand: Incidence and geographical distribution in North Canterbury, 1983 - 1985. *Clin Endocrinol* 1990; **33**: 249-59.
- Iodice M, Arnese A, Colapietro M et al. Study of an endemic goiter area in northern Campania. *J Endocrinol Invest* 1992; **15**: 103-8.
- Steiner H, Zimmermann G. Die Epidemiologie der endemischen Struma unter Jodsalzprophylaxe. *Wiener Med Wschr* 1978; **15**: 476-9.
- Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U. Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinol* 1986; **112**: 494-501.
- Müller-Leisse C, Tröger J, Khabirpour F, Pöckler C. Schilddrüsenvolumen-Norm werte: Sonographische Messungen an 7- bis 20 jährigen Schülern. *Dtsch Med Wschr* 1988; **113**: 1872-75.
- Tajtakova M, Hančinova D, Langer P et al. Thyroid volume by ultrasound in boys and girls 6-16 years of age under marginal iodine deficiency as related to the age of puberty. *Klin Wschr* 1990; **68**: 503-6.
- Takalo RM, Mäkäräinen P, Jaakkola RK. Thyroid gland volume and echo structure in 13-year-old children in northern Finland. *Acta Endocrinol* 1991; **124**: 238-44.
- Subcommittee for the study of endemic goitre and iodine deficiency of the European Thyroid Association. Goitre and iodine deficiency in Europe. *Lancet* 1985; 1289-93.
- Delange F, Bürgi H. Iodine deficiency disorders in Europe. *Bulletin WHO* 1989; **67**: 317-25.
- Lindberg O, Andersson LC, Lamberg B-A. The impact of 25 years of iodine prophylaxis on the adult thyroid weight in Finland. *J Endocrinol Invest* 1989; **12**: 789-93.
- Bürgi H, Supersaxo Z, Selz B. Iodine deficiency diseases in Switzerland one hundred years after Theodor Kocher's survey: A historical review with some new goitre prevalence data. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; **123**: 577-90.
- Kleinau E, Lobers W, Blottner A. Epidemiologische Studie über die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen. *Z Klin Med* 1988; **43**: 165-7.
- Betterle C, Callegari G, Presoto F et al. Thyroid autoantibodies: A good marker for the study of symptomless autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; **114**: 321-7.
- Boyages SC, Bloot AM, Maberly GF et al. Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake. *Clin Endocrinol* 1989; **31**: 453-65.
- Varl B, Kržišnik C, Pavlin K, Brus L, Turk M. Presejalni program konatalnega hipotiroidizma v SRS. *Zdrav Vestn* 1985; **54**: 313-6.
- Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **72**: 523-9.
- Gerinak JA, Foley TP. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990; **117**: 211-9.

Golšavost v Sloveniji Endemic goitre in Slovenia

Miran Porenta, Sergej Hojker, Jurij Avčin, Nataša Budihna

Klinika za nuklearno medicino, Klinični center, Ljubljana

Podane so nekatere epidemiološke in geografske značilnosti endemske golše v Sloveniji. Prevalenca golšavosti je glede na 40-letno jedno profilakso prevelika. Incidenca avtoimunskih bolezni ščitnice se veča tudi med otroki. Učinki jedne profilakse na incidenco golše odraslih prebivalcev iz t. i. žariščnih predelov golšavosti in otrok v šolski dobi so premajhni. Razloženo je, kako nezadostna oskrba tirocitov z jodom vpliva na rast ščitnice in kako delujejo intratiroidni stimulatorji in inhibitorji rasti. Poudarjena je avtokrina in parakrina regulacija rasti ščitnice. Podane so fiziološke potrebe po vnosu joda s hrano glede na starost in načela preventivnega zdravljenja.

Ključne besede: epidemiologija, jedna profilaksa, rastni dejavniki, zdravljenje.

Some epidemiological and geographical characteristics of endemic goitre in Slovenia are given. The prevalence of goitre is, in view of the past 40 years of iodine prophylaxis, far too high. The incidence of autoimmune thyroid disease is, also increasing among children. The effect of iodine prophylaxis in the so called "focal areas of increased goitre incidence" is insufficient considering the results in the adult population and in children of school age. An explanation is given of how intrathyroidal iodine deficiency stimulates the thyroid growth and what the paracrine and autocrine mechanisms of growth regulation do. The daily need for iodine food intake with respect to the age of individuals and the principles of therapy, is described.

Key words: epidemiology, iodine prophylaxis, growth factors, therapy

Uvod

Cela Slovenija spada v alpsko področje endemske golšavosti, za katerega je značilno pomanjkanje joda v vodi in hrani in več kot deset odstotna prevalenca golšavosti. Število naročenih bolnikov na ambulantne in bolnišnične preglede narašča. Avtoimunska bolezen ščitnice, ki je bila včasih redkost, sedaj najdemo že v adolescentnem obdobju. Več kot deset odstotna prevalenca golšavosti vztraja kljub jedni profilaksi, ki se izvaja že od leta 1953.¹ Kronično pomanjkanje joda v hrani je za golšavost najpomembnejše. S precejšno verjetnostjo je dokazano,^{2,3} da imamo tudi zadnja leta v hrani premalo joda. Vendar samo s pomanjkanjem joda težko razložimo tak obseg golšavosti in relativen

neuspeh jedne profilakse. Genetski razlogi, ki bi lahko poleg pomanjkanja joda dodatno večali število obolelih ščitnic so manj verjetni, saj je pojavnost kongenitalnih hipotiroz (1 : 3827) skoraj enaka kot v sosednjih deželah.⁴ Prikaz nekaterih manj znanih podatkov o oskrbi z jodom in o regulaciji rasti ščitnice ima namen vzbuditi epidemiološke raziskave in opozoriti na nujnost preventivnih ukrepov: revizijo jedne profilakse in skrb za kvalitetno vodo ter preprečevanje obremenjevanja ekosistema z onesnaževalci, ki povzročajo golšavost.

Proučevanje golšavosti na Slovenskem

Velika, od daleč vidna ščitnica - golša, krof - je bila še v tem stoletju v nekaterih področjih in zaselkih tako pogosta, da so jo imeli za krajevno posebnost. Še danes je na Kozjanskem

živ izraz "krofači", s katerim označujejo (in jezijo) prebivalce neke manjše vasi.

Dve strokovni publikaciji^{5, 6} sta že leta 1934 oziroma 1936 obravnavali to problematiko. Šolski zdravniki v Ljubljani so v obdobju med obema vojnama ugotovili golšo pri 58 % otrok. Da je bil problem golšavost že takrat aktualen potrjuje dejstvo, da so ga obravnavali⁶ na prvem sestanku Slovenskega zdravniškega društva leta 1933 in da je bil v obdobju med obema vojnama (točna letnica ni znana) ustanovljen Odbor za preprečevanje golšavosti.⁷

Endemsko golšo so na Slovenskem začeli proučevati šolski zdravniki že pred uvedbo jodne profilakse,⁷ ko je postalo obvezno dodajanje 10 mg kalijevega jodida na 1 kg kuhinjske soli. Ugotovili so, da je celo področje Slovenije - tudi Primorska - endemsko. Posebno velika prevalenca je bila na Koroškem in Štajerskem. Našli so tudi več žarišč golšavosti in drugih posledic pomanjkanja joda v vodi (kretinizem, gluhonost, motnje v psihičnem in telesnem razvoju) v hribovitih predelih (Pohorje, Haloze, Nanos, Gorjanci) in tudi v nižinah (Bela Krajina, okolica Ptuja, Maribora, Kamnika, Sodražice, Ribnice in Ljubljane).⁷⁻¹⁰ Golšavost šolarjev, ki je bila v Ljubljani pred vojno 58 odstotna,⁸ se je zaradi omenjenega preventivnega ukrepa (jodne profilakse) zmanjšala v letih 1952 oziroma 1957 oziroma 1960 oziroma 1961 od 22,5 % na 13,7 % oziroma 10,1 % oziroma 9,1 %. Leta 1988 izvedena podobna raziskava² na manjši skupini ljubljanskih šolarjev je pokazala, da je golšavosti med srednješolci še vedno med 15 in 18 % ter da je vnos joda s hrano in vodo bistveno premajhen. Po priporočilih SZO¹¹ mora biti vnos joda dovolj velik, da se ga z urinom izloča 150 - 300 mikrogramov na dan. Pregled manjše skupine ljubljanskih šolarjev³ je ugotovila povprečno izločanje 62 mikrogramov, kar potrди sum, da je oskrba z jodom bistveno premajhna.

Patogeneza nastanka golše zaradi endogenih dejavnikov

Ščitnica se poveča zaradi endogenih substanc, ki stimulirajo rast ščitnice, iz genetskih razlogov

in zaradi strumogenih učinkovin iz okolja.

Za novejša dognanja o učinkovanju TSH so pomembna predvsem naslednja dejstva:

- tirotropinemija v endemskih področjih je normalna,
- hipertirotropinemija povzroči povečanje funkcije in velikosti tirocitov,
- hipertirotropinemija ne povzroča povečanja števila tirocitov pri človeku.

Vse to je omajalo¹² dolgo časa veljavno doktrino o osrednji vlogi TSH. Ta doktrina je učila, da nastane golša zaradi povečane tiotropinije oziroma da le-ta stimulira rast folikularnih celic. Nadomestile so jo verjetnejše in bolj argumentirane razlage:

1. Avtoimunska razlaga nastanka golše

Imunoglobulini TGI (Thyroid Growth stimulating Immunoglobulins) so prisotni pri dveh tretjinah bolnikov z netoksično strumo in so v pozitivni korelaciji z velikostjo ščitnice in z recidivno rastjo ščitnice po strumektomiji. Zato menijo,^{13, 14} da je evtirotična golša le ena od oblik avtoimunske bolezni ščitnice.

2. Specifičnost folikularnih celic je različna hitrost replikacije in sposobnost, da se ob določenih pogojih klonirajo.¹⁵ Zaradi te naravne lastnosti se lahko začnejo razmnoževati folikularne celice s povečano hitrostjo rasti. Zaradi hiperplazije celic in večanja števila foliklov se ščitnica poveča.

3. Regulacija rasti ščitnice je avtokrina in parakrina. Iz folikularnih ali parafolikularnih celic izvirajo rast spodbujevalne snovi (= avtokrini vpliv). V intersticijskem vezivu ščitnice se tvori rast zavirajoča substanca (= parakrini vpliv).^{16, 17} Na kulturi tirocitov je dokazano, da je rast ščitnice pod kontrolo zaviralnih in spodbujevalnih snovi, ki so navedene v tabeli 1.

Rast spodbujevalne snovi delujejo v funkcijski zvezi z rast zavirajočo. Ravnotežje med pospeševalci in zaviralcem rasti je v direktni odvisnosti od količine joda v tirociti. Pri pomanjkanju joda se ravnotežje prevesi na stran rast spodbujevalnih dejavnikov. V stanju nezadostne oskrbe tirocitov z jodom se tvori premalo zaviralca rasti, zato pridejo do izraza pospeševalci rasti in folikularne celice hiperplazirajo. Za spodbujevalec rasti IGF-1 je dokaza-

Tabela 1. Snovi, ki vplivajo na rast ščitnice.^{16,17}
Table 1. Substances affecting growth of the thyroid gland.

Stimulatorji rasti Growth stimulators	delovanje action
EGF (epidermal growth factor)	parakrino paracrine
IGF-1 (insulin like growth factor -1)	avtokrino ¹ autocrine
IGF-2 (insulin like growth factor -2)	avtokrino autocrine
FGF (fibroblast growth factor)	parakrino ² paracrine
Il-1 (interleukin-1)	parakrino ³ paracrine

Inhibitor rasti Growth inhibitor	delovanje action
TGF-beta (transforming growth factor-beta)	avtokrino ⁴ autocrine

¹ mitogenetično učinkuje le v prisotnosti TSH
¹ has mitogenic action only in the presence of TSH
² producirajo ga endotelijske celice, stimulira rast veziva in žilja
² produced by endothelial cells, stimulates the growth of connective and vascular tissues.
³ producirajo ga mononuklearne celice, stimulira rast tirocitov
³ produced by monuclear cells, stimulates the growth of thyroid cells.
⁴ v stanju intratiroidne jodopenije se ga producira premalo
⁴ insufficient production in intrathyroidal iodine deficiency states.

no, da deluje preko specifičnih receptorjev, ki pa se razvijejo le v prisotnosti TSH.

Zadnja navedena razlaga^{16,17} je najpopolnejša. Vključuje tudi vlogo TSH in postavlja v ospredje vlogo joda. Po tej patogenezi imata osrednjo vlogo intratiroidni jod in avtokrina regulacija rasti (= hiperplazije) ščitnice.

Jod v naravi in hrani ter zdravljenje

Naravni jod je v obliki soli oziroma Na ali K jodida in jodata. V črevesu se resorbira jodid. Iz naravnih soli se jod izplavlja v reke in morje. Morje je naravni rezervoar in vsebuje 50 mikrogramov joda na liter. Sublimacija je prenosorna z toploto, zato je poleti v morskem zraku več joda kot pozimi. V zemlji je največ joda v humusu in najmanj v ledeniških predelih.

Od tu se je izplavil z vodo in sublimiral v zrak. Naravni izviri z jodom bogate pitne zdravilne vode so vedno v bližini nahajališč bitumnov, zemeljskega plina in nafte. Vsebnost joda v rastlinah je v direktni odvisnosti od količine joda v zemlji oziroma od količine humusa. Verjetno zato podatki o količini joda v hranilih zelo variirajo. Zagotovo ga je največ v "morskih živilih".

Tabela 2. Količina joda v svežih živilih.^{18,19}
Table 2. Iodine content of fresh food.

Ime živila Foodstuffs	Vsebnost joda Iodine content $\mu\text{g}/\text{kg}$, $\mu\text{g}/\text{L}$)
morske ribe, raki in školjke* saltwater fish, mussels, crab	170 - 3305
sladkovodne ribe freshwater fish	31 - 167
meso** meat**	30 - 45
jajca eggs	85 - 93
žitarice (kruh, otrobi) cereals (bread, bran)	20 - 430
mleko (sir, maslo) milk (cheese, butter)	30 - 110
zelenjava vegetable	9 - 143
sadje fruit	6 - 280
pivo beer	13
vino wine	10 - 80
pitna voda drinking water	0.2 - 21
mineralna voda mineral water	0.2 - 100

* Pri kuhanju morskih rib se izgubi ca. 60 % joda, pri pečenju ca. 20 %.

** About 60 % of iodine is lost on boiling and about 20 % on frying of saltwater fish.

** Posebno mesto med hranili ima zaradi velike vsebnosti joda tkivo ščitnice oziroma tiroglobulin. Znana epidemija hipertiroze v ZDA zaradi joda v sendvičih, napolnjenih z "vratovino" imenovana "Hamburger disease", je nedvomno dokazala, da je škodljivo tudi preveliko obremenjevanje organizma z jodom.

** Thyroid tissue, or thyroglobulin, has a special place among foodstuffs because of its high iodine content. The well-known epidemic of hyperthyroidism in the U.S.A., called the "hamburger disease", has furnished conclusive proof that excessive iodine intake is harmful to the organism.

Tabela 3. Potrebe po jodu (mikrogramov na dan) glede na starost.***Table 3.** Iodine requirements according to age.*

Starostno obdobje Age $\mu\text{g/day}$	Jod v hrani ($\mu\text{g/dan}$) Dietary iodine intake
0-2 meseca 0-2 months	50
3-5 mesecev 3-5 months	70
6-11 mesecev 6-11 months	80
1-3 leta 1-3 years	100
4-6 let 4-6 years	120
7-9 let 7-9 years	140
13-35 let 13-35 years	200
35 in več let 35 years and over	180
nosečnost pregnancy	230
dojenje lactation	260

* priporočilo (15) nemškega združenja za prehrano.

* recommended values in Germany.

Z dnevnimi obroki običajne hrane (brez morskih rib) dobimo po preračunavanju^{18,19} naslednje mikrogramske količine joda: mlečni proizvodi 15, jodirana sol 15, druga živila 30 oziroma skupaj 60 mikrogramov. Pri odraslih je primanjkljaj 140 mikrogramov na dan oziroma 1000 mikrogramov na teden. Jodni primanjkljaj delno blažijo drugi viri joda (zobne paste, kozmetična sredstva, zdravila). Zgornji račun nas prepriča, da tako velikih primanjkljajev v prehrani ne moremo preprečevati le s tem, da prepričujemo ljudi, naj se hranijo z morskimi ribami. Vse potencialno ogrožene moramo zdraviti. Preprečevanje golšavosti je, glede na podatek,¹² da stane enoletna diagnostika in zdravljenje golšavih v Nemčiji več kot 1 milijardo DEM (ustreznega podatka za Slovenijo nimamo), tudi zaradi gospodarnosti nadvse pomembno. Otrokom in nosečnicam, posebno tistim, ki imajo v družini golšavost in začetno difuzno golšo, dodajamo 100 - 200 mikrogramov jodida na dan, da preprečimo nastanek golše oziroma da jo zmanjšamo. Če po nekaj tednih

ni očitnega učinka, moramo revidirati diagnozo. Nato pride v poštev ponovno zdravljenje z dozo 300-500 mikrogramov jodida na dan. Enak pričakovani učinek ima tudi depojni preparat jodida. Tega dajemo po enkrat na teden v dozi 1.5 mg. Ko smo z jodidom zmanjšali golšo, nadaljujemo s preventivnim zdravljenjem z 200 mikrogrami jodida na dan. Seveda pa je to le izhod v sili. Bistveno bolje bi bilo, če bi z višjimi količinami dodanega joda v prehrani zagotovili primerno količino joda za vse prebivalstvo.

Literatura

1. Anon. Uredba o jodni profilaksi. *Uradni list FLRJ* 1953; No.: 43.
2. Hojker S, Avčin J, Pisanski M et al. *Tiropatije pri ženah in otrocih 1991*. Raziskovalno poročilo: URP Reprodukcijska - endokrinologija, Ministrstvo za znanost in tehnologijo, Ljubljana, 1991.
3. Hojker S, Kladnik S, Pavlin K et al. *Tiroidea - relacijski hormoni 1983*; Raziskovalno poročilo, Raziskovalna Skupnost Slovenije, Ministrstvo za znanost in tehnologijo, Ljubljana, 1983.
4. Kržišnik C, Varl B, Bratanič B et al. Rezultati screeninga konatalnog hipotireoidizma u Sloveniji. In: *Zbornik referatov, III. Jugoslovenski kongres perinatalne medicine*, Ljubljana 1990. Ljubljana: Udruženje za perinatalnu medicinu Jugoslavije, 1990: 331 - 4.
5. Guzelj V. Načini operacije golše in njihov statistični pregled. *Zdrav Vestn* 1934; **7**: 281 - 3.
6. Černič M. 15 let golše v Mariboru. *Zdrav Vestn* 1936; **8**: 185 - 7.
7. Bonač I. Endemska struma u NR Sloveniji. *Prvi jugoslovenski simpozij o endemskoj gušavosti*, Beograd 1959. Beograd: Komnis, 1959: 81 - 91.
8. Bebler D, Bonač I, Ragazzi V. Razširjenost endemične strume na območju SRS in uspeh jodne profilakse. *Zdrav Var* 1962; **2**: 6 - 14.
9. Kališnik M. Prispevek k poznavanju etiologije endemične golšavosti v postojnskem okraju. *Zdrav Vestn* 1957; **26**: 414 - 6.
10. Bebler D, Bonač I, Ragazzi V. Rasprostranjenost endemske strume na području NR Slovenije i efekt jodne profilakse. In: Ferber E, Kovačević M eds. *Drugi jugoslovenski simpozij o endemskoj gušavosti*, Zagreb 25. do 27. IV. 1960 godine; Komnis 1961, Zagreb: *Vjesnik*, 1961: 35 - 55.
11. Horster FA. Jodmangelstruma - Erkennung und Therapie in der Praxis. *Inform Arzt* 1986; **14**: 1 - 6.

12. Gutekunst R. Konservative Therapie der Struma mit Euthyreose. *Krankenhausarzt* 1988; **61**: 329 - 30.
13. Gaag RD, Drexhage HA, Wiersinga WM et al. Further studies on thyroid growth stimulating immunoglobulins in euthyroid nonendemic goitre. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985; **60**: 972-9.
14. Drexhage HA, Wilders MM, Lens JW, Boyages S. Immunoglobuline, die das Wachstum von Thyreozyten stimulieren. *Aktuel Endokrin Stoffw* 1989; **10**: 180 - 4.
15. 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**: 125 - 35.
16. Gaertner R. Pathophysiologie und Definition des Krankheitsbildes In: Koeberling J., Pickard CR eds. *Struma*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1990: 6 - 13.
17. Berghout A. *Sporadic nontoxic goitre*. Amsterdam: Rodopi, 1991: 12 - 108.
18. Althoff PH. *Schilddruesenerkrankungen und Ernährung*. Merck, Pharma Verlag Frankfurt, Sonderdruck 1990; 2: 3 - 19.
19. Manz F. Jod und Ernährung. In: Koeberling J, Pickard CR eds. *Struma*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1990: 181 - 204.

Golšavost zaradi onesnaženosti okolja Goitre caused by environmental pollution

Miran Porenta in Franc Krašovec

Klinika za nuklearno medicino, Klinični center, Ljubljana

Prevalenca golšavosti - posebno golšavosti mladostnikov - v Sloveniji je ob upoštevanju, da se jodna profilaksa izvaja že 40 let, prevelika. Možno je, da se škodljivi vpliv kroničnega pomanjkanja joda in strumogenih onesnaževalcev sinergistično povečuje in da to veča prevalenco golšavosti.

Navedeni so za zdravje prebivalstva in golšavost pomembni onesnaževalci okolja: fenoli v rečnih usedlinah, dinitrofenoli in poliklorirani bifenili, ki odteka iz odlagališč industrijskih odpadkov, tiocianati, ki se sproščajo pri kajenju, ftalati iz polivinilkloridnih folij, in huminske substance v oporečnih rezervoarjih pitne vode. Razloženi so fiziološki mehanizmi škodljivega učinkovanja onesnaževalcev na rast in delovanje ščitnice.

Za navedene onesnaževalce, še posebej za fenole, dinitrofenole in za halogenirane bifenile, je značilno, da se v naravi ne razgrajujejo, da poteka njihovo kopičenje v ekološki sistem (voda - rastline - živali - človek) počasi in da je njihova škodljivost za zdravje ljudi dolgo prikrita.

Predpostavlja se, da bi se dalo na osnovi rezultatov tiroloških pregledov oceniti stanje onesnaženosti okolja.

S primerjavo trenda incidence golšavosti (in avtoimunske bolezni ščitnice), z meritvami koncentracije joda in strumogenih onesnaževalcev v talnici in v živilih bi se dalo oceniti stanje onesnaženosti okolja in dovolj zgodaj ugotoviti mejo med še tolerančno in že zdravju ljudi škodljivo onesnaženostjo okolja.

Predlagana je epidemiološka raziskava golšavosti v širši okolici tistih industrijskih obratov in odlagališč, ki bi lahko onesnaževale okolje s strumogenimi substancami.

Gljučne besede: strumogeneza, fenoli, tiocianati, piridini, ftalati, poliklorirani bifenili

Given that iodine prophylaxis has been practiced in Slovenia for as long as 40 years, the prevalence of goitre in Slovenia, particularly in adolescents, is too high. It may be due to an increasing synergistic action of chronic iodine deficiency and environmental goitrogens. The authors list some environmental pollutants known to be injurious to human health and involved in the occurrence of goitre; these include phenols in the sediments of river beds, dinitrophenols, polychlorinated biphenyls, released from industrial waste dumps, thiocyanates, present in cigarette smoke, phthalates from polyvinyl chloride resin and huminic acids, polluting water supplies. The mechanisms of their adverse action on the development and function of the thyroid gland are explained. The above mentioned pollutants, particularly phenols, dinitrophenols and biphenyls, are not biodegradable, yet, because of their slow accumulation in the ecological system, i.e. water-plants-animals-man, it takes quite a long time for their harmful effects to manifest themselves.

The degree of environmental pollution is determinable on the basis of the results of thyroid function examination carried out in the population of the particular geographical region. By determining the trend of the incidence of goitre and autoimmune thyroid disorders, and by measuring the concentration of iodine and goitrogenic pollutants in drinking water and foodstuffs, it would be possible to define the highest permissible degree of environmental pollution, which is not yet dangerous to health.

The authors propose an epidemiological study of goitre involving the population of areas surrounding industrial plants and dumps, which are likely to pollute the environment with goitrogenic substances.

Key words: goitrogenesis, phenols, thiocyanates, pyridines, phthalates, polychlorinated biphenyls

Uvod

Od eksogenih dejavnikov, ki spodbujajo nastanek golše, so najbolj poznana zdravila¹ in stru-

mogene snovi - cianogeni glikozidi - v hranilih.² Manj vemo o strumogenem učinku onesnaževalcev, ki izvirajo iz higiensko oporečne vode, še manj pa o onesnaževalcih, ki jih prinaša industrializacija in intenzivna poraba rastlinskih zaščitnih sredstev.

Naslov avtorja: Prof. dr. Miran Porenta, dr. med., Klinični center Ljubljana, Klinika za nuklearno medicino, Zaloška c. 7, 61000 Ljubljana, Slovenija.

Namenili smo se prikazati kemične in fiziolo-

ške lastnosti nekaterih, za Slovenijo potencialno najbolj nevarnih, onesnaževalcev.

Vrsta in način delovanja strumogenih snovi

V okolju so mnoge spojine, ki pospešujejo rast ščitnice (delujejo strumogeno), zavirajo njeno delovanje in povzročajo hipotirozo. Učinkujejo na človeško kot tudi na živalsko ščitnico.³ V zadnjih letih se je znanje o njihovem mestu delovanja in o fizioloških učinkih zelo obogatilo. Škodljive spojine, ki izvirajo iz onesnaženega okolja in ki same ali v kombinaciji s pomanjkanjem joda dokazano učinkujejo na ščitnico, navajamo v tabeli 1.

Tabela 1. Prikaz snovi, ki so v okolju in škodljivo delujejo na ščitnico.

Table 1. Substances in the environment that have an adverse effect on the thyroid gland.

Organske spojine, ki vsebujejo žveplo:
Sulphur-containing organic compounds:

tiocianati
thiocyanates
izotiocianati
isothiocyanates
goitrin (1-5-vinil-2-tiooksazolidine)
goitrin (1-5-vinyl-2-thiooxazolidine)
disulfidi
disulfides

Hidroksibenzeni in derivati:

Hydroxybenzenes and derivatives:
fenol
phenol
resorcinol (1,3-hidroksibenzen)
resorcinol (1,3-hydroxybenzene)
katehol (1,2-dihidroksibenzen)
catechol (1,2-dihydroxybenzene)
hidrokinon (1,4-dihidroksibenzen)
hydroquinone (1,4-dihydroxybenzene)
orcinol (2-metilresorcinol)
orcinol (2-methylresorcinol)
piragalol (1,2,3-trihidroksibenzen)
pyrogallol (1,2,3-trihydroxybenzene)
krezoli (o-, m- in p-metilfenoli)
cresols (o-, m- in p-methylphenols)
dinitrofenol (dinitro-o-krezol)
dinitrophenols (dinitro-o-cresol)

Flavonoidi:

Flavonoids:
glikozidi polihidroksiflavonola
glycosides of polyhydroxyflavonol

Ftalati:

Phthalates:

metaboliti dibutilftalata in dietilftalata:
metabolites of dibutylphthalate and diethylphthalate:

3,4-dihidroksibenzojeva kislina
3,4-dihydroxybenzoic acid
3,5-dihidroksibenzojeva kislina
3,5-dihydroxybenzoic acid

Polihalogenirani bifenili:

Polyhalogenated biphenyls:
poliklorirani bifenili (PCB)
polychlorinated biphenyls (PCB)
polibromirani bifenili (PBP)
polybrominated biphenyls (PBP)

Piridini:

Pyridines:

dihidroksipiridin
dihydroxypyridine
3-hidroksipiridin
3-hydroxypyridine

Klorirane organske snovi:

Chlorinated organic substances:

DDT (2,2-di-(p-klorfenil)-1,1,1-trikloretan)
DDT (2,2-di-(p-chlorphenyl)-1,1,1-trichloroethane)

DDE (2,2-di-(p-klorfenil)-1,1-dikloretilen)

DDE (2,2-di-(p-chlorphenyl)-1,1-dichloroethylene)

dieldrin

dieldrin

klorirani razkrojni produkti humanskih snovi:
chlorinated degradation products of human substances:

(npr.: klorresorcinol, klororcinol)

(e.g. chlorresorcinol, chlororcinol)

klorirani derivati metana:

chlorinated methane derivatives:

(kloroform, tetraklorogljik, diklormetan)

(chloroform, carbon tetrachloride, dichloro-methane)

Policiklični aromatični ogljikovodiki:

Polycyclic aromatic hydrocarbons:

(npr.: antracen, 3,4-benzpiren, metilholantren in

dimetilbenzantracen)

(e.g. anthracene, 3,4-benzpyrene, methylcholanthrene and dimethylbenzanthracene)

V Sloveniji so industrijski obrati, v katerih delajo s fenoli⁽¹⁾, ftalati⁽²⁾, bifenili⁽³⁾ in tiocianati⁽⁴⁾ ter odlagališča njihovih odpadkov. Občasno

⁽¹⁾ Npr.: proizvodnja fenolalchidnih smol v Fenolitu, Borovnica.

⁽²⁾ Npr.: proizvodnja estrov ftalove kisline v Iplasu, Koper; proizvodnja in uporaba alchidnih smol za barve v tovarnah Color – Medvode in Helios – Domžale.

⁽³⁾ Npr.: proizvodnja kondenzatorjev Iskra, Semič, neurejena odlagališča transformatorskih olj.

⁽⁴⁾ Npr.: proizvodnja poliuretanskih smol v tovarni Plama, Podgrad.

že prihaja do vdora onesnaževalcev v pitno vodo in talnico. Obstaja torej nevarnost kronične intoksikacije ekosistema in posredno ščitnice z fenolnimi spojinami, ftalati in polikloriranimi bifeniili (PCB). Na fenolne spojine in ftalate moramo misliti zaradi široke razširjenosti, na PCB in dinitrofenole zato, ker se v okolju ne razgrajujejo in ker se zato kopičijo v ekološkem sistemu (voda-zrak-rastlina-žival-človek). Pregled potencialne ogroženosti prebivalstva je v tabeli 2.

Cigaretetni dim - aktivno in pasivno kajenje

Pri izgorevanju tobaka nastajajo znani kancerogeni policiklični aromatični ogljikovodiki (glej tabelo 1) in še 2000 - 4000 drugih toksičnih substanc. Od tistih, ki pridejo v krvni obtok, so najvažnejši ogljikov monoksid, nikotin in cianovodikova kislina (HCN). Ta se v procesu detoksikacije, ob prisotnosti aminokislin z žveplom, pretvori v tiocianate. Cigaretetni dim je v razvitem svetu najvažnejši izvor zastrupljanja ščitnice s tiocianati. Zavirajo proces aktivnega kopičenja jodida v ščitnico in se prenašajo transplacentarno. Posledično intratiroidno pomanjkanje joda sproži aktiviranje dejavnikov, ki povzročijo ti. strumogeni učinek oz. rast ščitnice. Zaradi predoziranja zdravila, ki vsebuje tiocianat, se pojavi iatrogena struma. Tiocianati iz cigaretne dima zastrupljajo materino in plodovo ščitnico. Verjetnost, da bo imel novorojenec golšo, je pri kadilkah močno povečana.

Povečanje novorojenčeve ščitnice je sorazmerno koncentraciji tiocianata v materini krvi oz. intenzivnosti kajenja.⁴

V cigaretne dimu so tudi hidroksilirani pirdini,⁵ ki zavirajo ščitnično peroksidazo enako močno kot propiltiouracil, in 3-metilholantren, ki deluje preko jetrne glukoronidaze in - podobno kot polihalogenirani bifeniili - povzroča hipotirozo. Glej tabelo 1 in 2.

Organske strumogene snovi, ki vsebujejo žveplo

Organske strumogene snovi (tiocianati, izotiocianat in goitrin) so² tudi v naravi. Zeleni listi in semena nekaterih vrst križnic (Brassicaceae

- v to družino spadata zelje in ohrovt) in ogrščic (Cruciferae - v to skupino spada rumena kole-raba in sladkorna pesa, iz semena črne ogrščice delajo gorčično olje) - vsebujejo cianogene glikozide in tioglikozide, ki pod vplivom živalskih in rastlinskih encimov prehajajo v tiocianate, izotiocianate in/ali goitrin. V Sloveniji je v hrani ljudi in živali tako malo teh snovi, da je nevarnost, da bi zaradi njih prišlo do povečane incidence golšavosti, zanemarljiva. Pomembni so samo tiocianati v cigaretne dimu in iz industrijskih virov (proizvodnja poliuretanov oz. penaste gume).

Industrijski onesnaževalci - fenolne spojine Rastlinska zaščitna sredstva, industrijska odlagališča. Strumogeno delovanje aromatskih ogljikovodikov

V človekovem okolju so se aromatski ogljikovodiki pojavili kot posledica industrijskega razvoja, predvsem razvoja postopkov za oplemenitnje premoga (razplinjevanje, vplinjavanje in hidrogeniranje premoga) in petrokemije. Teh tehnologij v Sloveniji sicer ni, imamo pa celo vrsto dejavnosti, ki uporabljajo kot surovino ogljikovodike in povzročajo onesnaževanje okolja s temi snovmi.

Fenol je med njimi na prvem mestu. Uporabljajo ga kot dezinfekcijsko sredstvo za stranišča, greznice, hleve in odvodne kanale. Sprva so ga pridobivali iz premogovega katrana, sedaj iz petrokemičnih surovin, iz klorbenzena in iz benzensulfonske kisline. Največ fenola uporabijo za proizvodnjo fenoplastov. Proizvodnja fenoplasta bakelita v tovarni Fenolit v Borovnici je že povzročila kontaminacije podtalnice s fenolom. Fenol je tudi izhodiščna kemikalija za proizvodnjo barvil, rastlinskih zaščitnih sredstev in zdravil, med drugim za sintezo acetilsalicilne kisline (aspirina).

Med tremi dihidroksibenzeni (glej tabelo 1) ima najmočnejše strumogeno delovanje resorcinol (tabela 4). Tega uporabljajo pri proizvodnji lepil, barvil, eksplozivov in antiseptika n-heksilresorcinola.

Resorcinol učinkuje strumogeno in povzroča hipotirozo tako, da inhibira jodiranje tironina.

Tabela 2. Izvor in vrsta onesnaževalcev, ki delujejo strumogeno in povzročajo hipotirozo.
Table 2. Source and type of pollutants displaying goitrogenic activity and causing hypothyroidism.

Izvor Source	Onesnaževalec (skupina) Pollutant (group)
Neustrezna zajetja pitne vode (higiensko neustrezna pitna voda) Unsuitable water sources (hygienically unsuitable drinking water)	Razkrojni produkti huminskih snovi, fekalije Degradation products of humic substances, fecal waste
Industrijske odplake (higiensko neustrezna pitna voda - vdor klorirane tehnološke vode v talnico) Industrial effluents (hygienically unsuitable drinking water – chlorinated industrial water entering ground water)	Klorirani razkrojni produkti huminskih snovi Chlorinated degradation products of humic substances
Cigaretni dim (aktivno in pasivno kajenje) Cigarette smoke (active and passive smoking)	Tiocianati, hidroksi-piridin, policiklični aromatski oglji- kovodiki Thiocyanates, hydroxypyridine, polycyclic aromatic hydrocarbons
Odlagališča gospodinjstkih odpadkov (pitna voda - vdor odpadnih tekočin v talnico) Household waste dumps (drinking water – effluents entering ground water)	Hidroksilirani derivati benze- na, klorirani razkrojni produk- ti huminskih snovi Hydroxylated benzene derivatives, chlorinated degradation products of humic substances
Odlagališča industrijskih odpadkov (živila, pitna voda, zrak - vdor odpadnih tekočin v talni- co, izhlapevanje, kronična intoksikacija ekosistema) Industrial waste dumps (foodstuffs, drinking water, air – effluents entering ground water, evaporation, chronic poisoning of the ecosystem)	Fenoli, derivati fenolov, ftalati, halogenirani bifenili Phenols, phenol derivatives, phthalates, halogenated biphenyls
Zastrupljena polja z rastlin- skimi zaščitnimi sredstvi (živila in pitna voda - vdor v talnico) Farming land poisoned with plant-protecting substances (foodstuffs and drinking water – contaminated ground water)	Insekticidi, herbicidi in fungicidi na osnovi 2,4- dinitrofenola in organskih kloriranih spojin Insecticides, herbicides and fungicides based on 2,4-dini- trophenol and chlorinated organic compounds

Njegovo strumogeno učinkovanje so opazili že v petdesetih letih pri bolnikih, ki so si zdravili razjedo krčnih žil z resorcinolnim mazilom. Resorcinol prehaja skozi placento in lahko povzroči golšavost in hipotirozo pri novorojencih⁶. Potencialna nahajališča v Sloveniji so vse rečne doline z obrati, ki uporabljajo fenole.

Tudi substituirani resorcinoli 2-metilresorcinol, 5-metilresorcinol - ta je tudi v nekaterih lišajih - in 3,5-dihidroksiacetofenon imajo mnogo močnejše strumogeno delovanje kot tirostatično zdravilo propiltiouracil (tabela3).

Dobro je poznana toksičnost dinitro-derivatov benzena. Dinitrofenol (DNP) in p-nitrofenol sta močna insekticida in fungicida in ju veliko uporabljajo v kmetijstvu in v industriji

barv. Hipotirozo povzročita tako, da inhibirata produkcijo TSH v hipofizi, da pospešujeta razgradnjo in eliminacijo T4 v jetrih in da ovirata njegov transport v krvni plazmi.⁷ S poskusi na prostovoljcih so dokazali, da DNP hitro in izrazito zmanjša koncentracijo tiroidnih hormonov v krvi.³ Potencialna nahajališča v Sloveniji so kmetijska področja, kjer uporabljajo velike količine rastlinskih zaščitnih sredstev (npr. Dravsko polje) in širša področja odlagališč odpadkov iz obratov za proizvodnjo rastlinskih zaščitnih sredstev in barv.

Strumogene snovi v zemlji in v vodi

Proučevanje strumogenih snovi v zemlji in v vodi⁸ je pokazalo, da so te snovi kompleksne

Tabela 3. Oesnaževalci in fiziološki proces, na katerega učinkujejo.

Table 3. Pollutants and the affected physiological processes.

Onesnaževalec Pollutant	Fiziološki proces Physiological process								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dinitrofenol*	1	2		4					
Dinitrophenol*									
DDT, DDE, Dieldrin		2		4					9
DDT, DDE, dieldrin									
Polihalogenirani bifenili Polyhalogenated biphenyls	1	2		4					9
Resorcinol*, goitrin*			3			6		8	
Resorcinol*, goitrin*									
Ftalati - DHBA*						6	7		
Phthalates - DHBA*									
Klorresorcinol Chlorresorcinol									9
Tiocianat *							7		
Thiocyanate *									
Piridin Pyridine					5		7		
3-metilholantren 3-methylcholanthrene				4		6			

* dokazan učinek na človeško ščitnico, 1 - inhibicija sekrecije TSH, 2 - zaviranje vezave T4 na nosilne proteine, 3 - dejodiranje T4 - konverzija T4 v T3, 4 - stimulacija glukuronizacije T4 in eliminacije T4 iz krvnega obtoka, 5 - inhibicija inkrecije T4, 6 - inhibicija jodiranja tironina in sinteze T4 in T3, 7 - inhibicija jodne črpalke in kopičenja joda v ščitnico, 8 - blokiranje membranskih receptorjev za TSH, 9 - indukcija avtoimunske bolezni ščitnice, DDT, DDE, dieldrin - klorfenilni insekticidi, DHBA - dihidroksibenzojeva kislina, TSH - tirotropin, T4 - tiroksin, T3 - trijodtironin.

* demonstrated effect on the human thyroid gland, 1 - inhibition of TSH secretion, 2 - inhibition of T4 binding to plasma proteins, 3 - deiodination of T4 - conversion of T4 to T3, 4 - stimulation of T4 glucuronization and elimination from the blood stream, 5 - inhibition of T4 secretion, 6 - inhibition of thyronine iodination and the synthesis of T4 and T3, 7 - inhibition of the iodine pump and iodine uptake by the thyroid, 8 - blocking of membrane receptors for TSH, 9 - inductions of autoimmune thyroid disease, DDT, DDE, dieldrin - chlorinated insecticides, DHBA - dihydroxybenzoic acid, TSH - thyrotropin, T4 - thyroxine, T3 - triiodothyronine.

spojine z visoko molekulske maso, ki jih imenujemo huminske snovi. Več kot 90% v vodi prisotnih organskih snovi predstavljajo humiske spojine, katerih glavne komponente so huminske in fulvinske kisline. Te spojine nastajajo pri razkranjanju lesa in drugih organskih snovi. Glavna razpadna produkta pri tem razkranjanju sta lignin in huminske spojine flavonoidnega tipa.

Flavonoidi so v naravi zelo razširjene spojine, mednje spadajo med drugim vsa rdeča in modra rastlinska barvila. Flavonoidi delujejo zdravilno. Kamilica vsebuje okoli 6% flavonoidov, glog pa 4 - 6%.

Flavonoidi ne delujejo strumogeno. Toda, ko jih zaužijejo sesalci, oz. ko pridejo v zemljo ali vodo, jih mikroorganizmi hidrolizirajo. Pri tem razpadejo tako kot pri kislini hidrolizi v sladkorje in aglikon. Z mikrobiološkim reduktivnim razkrojem nastanejo iz cianidinklorida rezorcinol, fluoroglucinol, orcinol in 3,4-dihidroksibenzojeva kislina, ki delujejo strumogeno.

Primerjava učinkovanja aromatskih ogljikovodikov in piridinov v primerjavi s propiltiouracilom je podana v tabeli 4.

Tabela 4. Primerjava učinka aromatičnih spojin na ščitnico (faktor povečanja glede na propiltiouracil).
Table 4. Comparison of the effect of aromatic compounds on the thyroid (factor of increase with respect to propylthiouracil).

propiltiouracil	1
propylthiouracil	
resorcinol	27
resorcinol	
2-metilresorcinol	23
2-methylresorcinol	
3,5-dihidroksiacetofenon	19
3,5-dihydroxyacetophenone	
5-metilresorcinol	7
5-methylresorcinol	
katehol	1
catechol	
piridin	1
pyridine	
hidrokinon	1
hydroquinone	

Odpadne vode: klorirana voda, odlagališča gospodinjstskih odpadkov. Klorirane organske spojine, ki onesnažujejo okolje

Te spojine so po vsem svetu dolgo časa uporabljali za uničevanje insektov in v poljedelstvu. Med njimi je najbolj znan DDT (2,2-di-(p-klorfenil)-1,1,1-trikloretoan). DDT je skoraj netopen v vodi in zato v okolju izredno obstojen. Njegov razkrojni produkt DDE (2,2-di-(p-klorfenil)-1,1-dikloretilen) se v vodi enako slabo, v lipidih pa dobro raztaplja. Znan onesnaževalec okolja je tudi dieldrin, insekticid ciklodienskega tipa, ki je proti meteorološkim in biološkim vplivom enako obstojen kot predhodnika.

Zaradi velike obstojnosti ostajajo⁸ v vodi, tleh in živilih. Prisotni so v ribah in v mleku. Pri pticah učinkujejo strumogeno in povzročajo - podobno kot polihalogenirani bifenili - hipotirozo. Kako vplivajo na človeško ščitnico, še ne vemo, dokazali so jih v materinem mleku.

Uporaba teh kloriranih organskih spojin je v Sloveniji že prepovedana, vendar predstavljajo zaradi kopičenja v ekosistem potencialno nevarnost.

Med klorirane organske onesnaževalce lahko uvrstimo tudi klorirane derivate metana: diklorometan, kloroform in tetraklorogljik. Te spojine so tekočine z nizkim vreliščem, zato ni možno njihovo kopičenje v okolju. Poleg tega je raba kloroforma, diklorometana in ogljikovega tetraklorida sedaj zelo omejena, zato je onesnaževanje okolja s temi spojinami nepomembno.

Klorirane organske spojine nastajajo pri kloriranju pitne vode, v kateri so huminske snovi. Klorirajo se organske spojine (resorcinol, fluoroglucinol, orcinol in dihidrobenzojeva kislina), ki nastajajo pri mikrobiološkem razkroju huminskih snovi flavonoidnega tipa. Koncentracija kloriranih derivatov navedenih spojin je sorazmerna koncentraciji huminskih snovi v vodi in je velikostnega reda mikrogram/liter.

Strumogene snovi v okolju, ki so posledica onesnaževanja s ftalovo, tereftalovo kislino in njihovimi estri.

Ftalova in tereftalova kislina sta množično uporabljani organski kemikaliji petrokemičnega izvora.

Ftalovo kislino in njena najpomembnejša estra, dibutilftalat in dioktilftalat uporabljajo v proizvodnji mehčal za polivinilklorid. Ftalovo kislino uporabljajo pri sintezi alkidnih smol, ki so pomembna komponenta v proizvodnji barv in lakov. Manjše količine ftalove kisline uporabljajo v proizvodnji agrokemičnih kemikalij in zdravil.

Polivinilklorid (PVC) uporabljajo med drugim tudi za embalaranje živil (npr.: sokov, mleka, pijač) pa tudi nekaterih zdravil (omoti za infuzijske tekočine). Ftalati, ki se izlužijo iz PVC omotov infuzijskih tekočin, delujejo strumogeno. Veliko bolnikov, ki so na hemodializi, namreč zbolijo za golšavostjo.^{9, 10, 11} Poskusi na živalih so pokazali, da ftalati sicer ne delujejo strumogeno, toda nekatere gram-negativne bakterije jih razgradijo v dihidrobenzojevo kislino (DHBA), ki inhibira tiroidno peroksidazo in vgrajevanje joda v tironin, tako kot znano tirostatsično zdravilo propiltiouracil. Ftalate in njihove metabolite so našli v nekaterih vrstah rib. Dibutilftalat in dietilftalat so našli tudi v nekaterih površinskih vodah in v pitni vodi na endemskih področjih golšavosti.³ Podatkov za Slovenijo nimamo.

Na potencialno nevarnost onesnaževanja okolja v Sloveniji s ftalovo kislino in njenimi estri opozarja zastrupitev testnih rib v Rižanskem vodovodu s ftalati.

Strumogeno delovanje polihalogeniranih bifenilov **Odlagališča industrijskih odpadkov**

Bifenile, poliklorirane (PCB) in polibromirane (PBP), so v šestdesetih letih veliko uporabljali pri proizvodnji kondenzatorjev in kot dodatek transformatorskim oljem. Po letu 1971, ko so se pojavili opisi poklicnih bolezni, povzročenih s PCB in PBP, in ko se je pokazalo, da se zaradi svoje izredne stabilnosti in nerazgradljivosti kopičijo v ekosistemu (zrak, padavine,

voda, rastline, živali, človek), so njihovo uporabo omejili na zaprte industrijske sisteme (transformatorji, toplotni izmenjevalci). PCB se širijo v naravi v glavnem z zračnimi tokovi. Rastlinski listi kopičijo hlape PCB iz zraka. Posredno pridejo tudi v pitno vodo. Najbolj ogroženi so ljudje, ki so z njimi v neposrednem stiku. Pri delavkah iz obratov, v katerih delajo s PCB, so le-te našli tudi v materinem mleku. PCB in PBB škodijo tako, da inducirajo avtoimunsko bolezen ščitnice in da večajo izločanje tiroksina. Med poklicno izpostavljenimi v obratih, kjer uporabljajo PCB in PBB, so ugotovili¹² povečano incidenco (11 %) primarne hipotiroze in povečan titer tiroidnih mikrosomalnih protiteles. Pri ljudeh, ki delajo s PCB, je aktivnost jetrnega encima glukuroniltransferaza povečana.³ Zato se poveča količina glukuroniziranega tiroksina, izločenega v žolč. Sledi hipotiroksinemija in posledična hipotiroza.

Literatura

1. Porenta M, Kamarič L. Ščitnica. In: Kocjančič A ed. *Endokrinologija*. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1987; 77 - 123.
2. Althoff PH. *Schilddruesenerkrankungen und Ernährung*. Frankfurt: Merck, Pharma Verlag Sonderdruck 1990; 2: 3 - 19.
3. Gaitan E, Goitrogens. *Clin Endocrinol Metabol* 1988; **2**: 683-702.
4. Chanoine JP, Toppet V, Bourdoux P, Spehl M, Delange F. Smoking during pregnancy: a significant cause of neonatal thyroid enlargement. *Brit J Obstetrics Gynaecology* 1991; **98**: 60 - 8.
5. Jansson T, Curvall M, Madin A. In vivo studies of biological effects of cigarette smoke condensate. *Mutation Research* 1986; **169**: 129 - 33.
6. Walfish PG. Drug and environmentally induced neonatal hypothyroidism. In: Dussault JH, Walker P eds. *Congenital hypothyroidism*. New York, Basel, London: Marcel Dekker 1983: 303 - 16.
7. Leftwich RB, Flora JF, Neal RA, Wood AJJ. Dinitrophenol poisoning. *South Med J* 1982; **75**: 182 - 4.

Epidemiološke značilnosti raka na ščitnici v Sloveniji

Epidemiological features of thyroid cancer in Slovenia

Vera Pompe-Kirn

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišča. V članku je naveden podroben epidemiološki opis gibanja incidence in preživetja bolnikov z rakom na ščitnici v Sloveniji ter pregled izsledkov analitičnih epidemioloških raziskav v svetu.

Metode. Podatki iz Registrar raka za Slovenijo so obdelani s standardnimi metodami opisne epidemiologije.

Izsledki. Slovenija spada med države z relativno majhnim tveganjem zbolevanja za rakom na ščitnici. Incidenca (približno 11100 000 pri moških in 31100 000 pri ženskah) je bila, tako kot drugod, v dolgotrajnem povprečju pri ženskah trikrat višja kot pri moških. V zadnjih letih je zmerno narasčala le pri ženskah do 55. leta starosti. Pri obeh spolih pa je po 65. letu upadala. Višjo incidenco smo opazovali v okolici Ljubljane, proti Dolenjski in Zasavju ter na zahodni strani Mure. Deleži posameznih histoloških vrst se gibljejo v intervalih, ki jih navajajo tudi drugod. Preživetje bolnikov z rakom ščitnice je bilo v celotnem obdobju 1973 -1988 pri ženskah boljše, sicer pa se je postopoma izboljševalo. Štiriletno preživetje za zbolele v letih 1985-88 je znašalo za ženske do 75. leta starosti 69% in za moške 44%. Dejavniki tveganja so za posamezne histološke vrste specifični. Najbolj poznano je ionizirajoče sevanje, raziskujejo pa še predhodne benigne bolezni ščitnice, predvsem golšavost in adenome, reproduktivne dejavnike pri ženskah, prehrano, poklic in genetske dejavnike.

Ključne besede: rak na ščitnici, Slovenija, gibanje incidence po spolu in starosti, preživetje, dejavniki tveganja

Basis: The article gives a detailed epidemiological description of the trends of incidence and survival in patients with thyroid cancer in Slovenia, together with a review of the findings of analytical epidemiological studies carried out elsewhere.

Methods: The data of the Cancer Registry of Slovenia are processed by means of standard methods of descriptive epidemiology.

Results: Slovenia belongs to the countries with a relatively low risk of thyroid cancer. As elsewhere, the long-term average incidence observed from 1964 to 1988 (approximately 11100 000 in males and 31100 000 in females) was in females three times higher than in males. In last years, a moderate increase has been noted only in females up to 55 years of age, whereas the incidence has been decreasing in both sexes after the age of 65 years. A higher incidence is noted in the vicinity of Ljubljana, towards Dolenjska and Zasavje, and along the western bank of the Mura river. The rates of individual histologic types are found to be within intervals reported elsewhere. The survival of patients with thyroid cancer was better in women for the whole period 1973-1988, showing a permanent tendency of gradual improvement. Four-year survival of those diagnosed in the years 1985-88 was 69% for women up to 75 years of age vs 44% for men. Risk factors are specific for individual histologic types. The most relevant among them seems to be ionizing irradiation, whereas the influence of previous benign diseases of the thyroid, particularly goitre and adenomas, as well as reproductive factors in women, nutrition, occupation and genetic factors are still being investigated.

Key words: thyroid cancer, Slovenia, trend in sex- and age-specific incidence, survival, risk factors

Uvod

Rak na ščitnici sodi tako v svetu kot v Sloveniji med redkejše rakave bolezni. Predstavlja en odstotek vseh vrst raka pri ženskah in manj kot

pol odstotka pri moških. Zelo je privlačen za podrobne klinične študije, v epidemiološki literaturi pa ni veliko poročil o izsledkih analitičnih raziskav. Novejši epidemiološki opisi gibanja incidence in umrljivosti prihajajo iz Skandinavije in Švice, izsledki analitičnih raziskav o dejavniki tveganja pa iz bolj obremenjenih

območij ZDA, Izraela, Havajev, Italije in Skandinavije.

V članku navajam podroben epidemiološki opis gibanja incidence in preživetja bolnikov z rakom na ščitnici v Sloveniji ter pregled izsledkov analitičnih epidemioloških raziskav v svetu.

Gradivo in metode

Gradivo za obdelavo incidence in preživetja so objavljeni¹ in neobjavljeni podatki Registra raka za Slovenijo ter zadnji, šesti zvezek mednarodne publikacije Rak na petih kontinentih.² Uporabljene so standardne metode opisne epidemiologije.³ Groba incidenčna mera pomeni število vseh novih primerov bolezni, preračunano na število prebivalcev, ponavadi moških ali žensk ločeno, v enem ali več letih.

Kumulativno incidenčno mero uporabljamo za mednarodno primerjavo podatkov. S to mero, ki izraža tveganje zbolevanja do 75. leta starosti, se namreč izognemo vplivu različne starostne strukture na izmerjeno incidenco. Izračunamo jo kot petkratno vsoto starostno specifičnih incidenčnih mer na 100 ljudi po petletnih starostnih skupinah.³

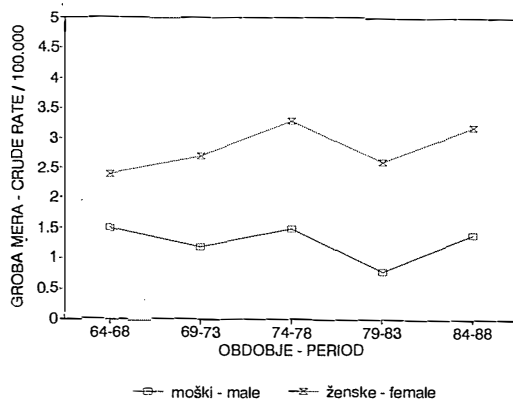
32 območij občin smo za opisovanje redkejših vrst raka v Sloveniji določili s predhodnim raziskovanjem.⁴ Histološke vrste v Registru raka od leta 1983 dalje šifriramo po prvi reviziji šifranta SZO ICD-Oncology.⁵ Le-ta uporablja za papilarne in mešane papilarno-folikularne karcinome ščitnice isto šifro.

Preživetje bolnikov je izračunano po aktualni metodi, ki pri izračunavanju upošteva, da so imeli iz evidence izgubljeni polovično verjetnost preživetja v letu, ko smo jih pogrešili.³ Odstotek izgubljenih pa je v našem gradivu majhen, po petih letih je znašal le 1,6 % (10 od 616 opazovanih). Intervale zaupanja smo računali s pomočjo statističnega paketa CIA.⁶

Izsledki

V Sloveniji zbolijo letno povprečno 10 moških in 30 žensk, letna nihanja pa so ob tako majhnem številu primerov pravilo. Zato prikazujemo gibanje incidence v Sloveniji s povprečnimi let-

nimi incidenčnimi merami za petletna obdobja (slika 1). Incidenca je bila v dolgoletnem povprečju tako kot po vsem svetu pri ženskah trikrat višja kot pri moških. V zadnjih letih je zmerno naraščala le pri ženskah.



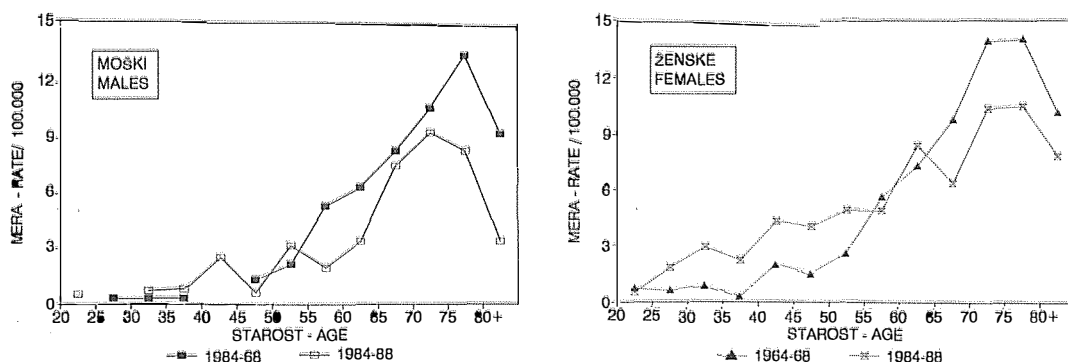
Slika 1. Povprečna letna incidenca raka na ščitnici za pet petletnih obdobj po spolu. Slovenija, 1964 - 1988.

Figure 1. Average annual incidence of thyroid cancer for five five-year periods by sex. Slovenia, 1964 - 1988.

Zanimivejše je gibanje po posameznih petletnih starostnih skupinah. Pri ženskah je v letih 1964-1989 incidenca vseskozi naraščala samo v starostnih skupinah do 55. leta starosti, nato je upadala. V zadnjih desetih letih opazovanja je v starosti 55-64 let ponovno naraščala. Manj zakonitosti opazimo pri moških zaradi manjšega števila primerov, vendar je upadanje incidence po 55. letu starosti zanesljivo. Slika 2 kaže starostno specifično incidenco po spolu za dve obdobji opazovanja. Omenjeno zniževanje incidence v starejših starostnih skupinah je očitno pri obeh spolih.

Incidenca je po svetu različna. Najvišje vrednosti kumulativnih mer navajajo s Havajev: za Filipinke (2,16/100) in za Filipince, Havajce in Kitajce (okoli 0,70/100), najnižje pa za Anglijo in Wales. Tabela 1 kaže primerjavo grobe in kumulativne incidence za Slovenijo in izbrane evropske države oz. regije teh držav. V Evropi vodi z najvišjo mero za oba spola Islandija.

Tudi v Sloveniji je incidenca v posameznih območjih občin različna. Zaradi majhnega števila smo jo od 1978-1987 opazovali za oba spola



Slika 2. Starostno specifična incidenca raka na ščitnici po spolu. Slovenija, 1964 - 1968 in 1984 - 1988.
Figure 2. Age-specific thyroid cancer incidence by sex. Slovenia, 1964 - 1968 and 1984 - 1988.

Tabela 1. Incidenca raka na ščitnici po spolu v izbranih evropskih državah.
Table 1. Incidence of thyroid cancer in selected European countries by sex.

Država Country	Regija Region	Št. prebivalcev No. of population v 1000		Groba mera Crude rate /100.000		Kumulativna mera Cumulative rate /100	
		M	Ž F	M	Ž F	M	Ž F
Danska Denmark		2521	2596	1.4	3.0	0.11	0.20
Estonija Estonia		712	818	0.7	4.2	0.06	0.31
Finska Finland		2367	2523	2.1	7.5	0.19	0.55
Islandija Iceland		121	120	6.6	10.5	0.70	0.83
Italija Italy	Firence Florence	565	610	2.5	6.3	0.19	0.45
	Trst Trieste	129	149	4.7	8.1	0.29	0.35
Nemčija Germany	Bivša DRN Former GDR	7880	8776	1.5	4.0	0.13	0.28
	Saarland	500	551	2.3	5.4	0.19	0.36
Norveška Norway		2058	2104	2.1	6.8	0.17	0.50
Slovenija Slovenia		950	1008	1.2	2.7	0.12	0.20
Slovaška Slovakia		2530	2629	1.0	3.2	0.09	0.27
Španija Spain	Baskija Baskia	1055	1084	0.9	2.5	0.12	0.20
	Navarra	255	258	0.8	6.3	0.10	0.18
Švedska Sweden		4131	4235	2.4	5.7	0.17	0.38
Švica Switzerland	Basel	204	220	4.1	7.3	0.28	0.39
	Ženeva Geneva	175	195	1.6	4.4	0.13	0.26
V. Britanija G. Britain	Anglija + Wales England + Wales	24332	25594	0.9	2.1	0.07	0.14
	Škotska Scotland	2479	2654	1.1	2.8	0.09	0.19

skupaj na 32 območjih občin, pri čemer smo številčno manjše občine združili.⁴ Zanimivo je, da so območja z višjo grobo incidenčno mero v okolici Ljubljane, proti Dolenjski in Zasavju ter na zahodni strani Mure. Tudi starostno standardizirane mere ne kažejo bistveno drugačne slike. Te podatke navajamo le kot zanimivost, zavedajoč se majhnega števila opazovanih primerov in možnosti naključja, različnih dejavnikov tveganja za posamezne histološke vrste raka na ščitnici in vpliva boljše diagnostike na število registriranih papilarnih karcinomov.

Histološke vrste in njihov delež med registriranimi primeri raka na ščitnici kaže tabela 2.

karcinoma (37% pri moških in 49% pri ženskah). Intervali zaupanja kažejo, da ne moremo govoriti o zanesljivo različni razporeditvi primerov papilarnega in folikularnega karcinoma med spoloma. Pri moških je več medularnega in anaplastičnega karcinoma, vendar se intervali zaupanja še prekrivajo pa tudi delež neopredeljenih vrst karcinoma je večji. Zanimivo pa je, da so se v sedmih opazovanih letih maligni limfomi pojavljali le pri ženskah.

Preživetje bolnikov z rakom na ščitnici za vse histološke vrste skupaj v štirih zaporednih obdobjih opazovanja kaže slika 3. Preživetje se je pri ženskah postopoma izboljševalo. Zaradi

Tabela 2. Histološke vrste raka na ščitnici v Sloveniji, 1983-1989.

Table 2. Histologic types of thyroid cancer in Slovenia, 1983-1989.

Histološka vrsta Histologic type	Število Number		●dstotek (interval zaupanja) Percent (confidence interval)	
	M M	Ž F	M M	Ž F
Karcinomi skupaj All carcinomas	91	206	98 (92-100)	94 (90-97)
- papilarni papillary	34	108	37 (27- 46)	49 (43-56)
- folikularni follicular	10	31	11 (5- 19)	14 (9-19)
- medularni medulary	13	12	14 (7- 21)	5 (3-9)
- Hürthlejevi Hürthle-cell	3	9	3 (1- 9)	4 (2-7)
- anaplastični anaplastic	22	40	24 (15- 33)	18 (13-23)
- skvamozni squamous	-	1	-	1 (0-3)
- neopredeljeni undefined	9	5	10 (4-16)	2 (1-5)
maligni limfom malignant lymphomas	-	8	-	4 (1-6)
fibrosarkom fibrosarcomas	1	-	1 (0- 6)	-
neopredeljen malignom undefined malignoma	1	5	1 (0- 6)	2 (1- 5)
Skupaj Total	93	219	100	100

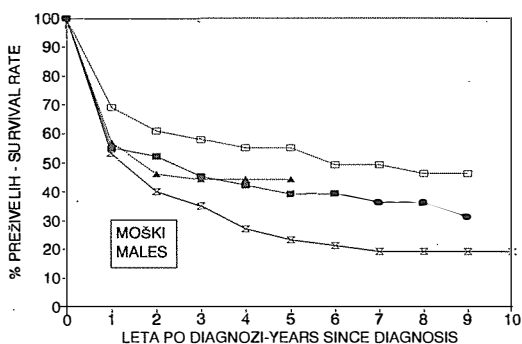
Deleži posameznih vrst se gibljejo v intervalih, ki jih za druga območja po svetu navaja Ronova.⁷ Okoli 95% rakov je epiteljske vrste, med temi pa je največ primerov papilarnega adeno-

majhnega števila opazovanih bolnikov pa so intervali zaupanja široki (tabela 3). V vseh štirih opazovanih obdobjih so moški preživljali slabše. Na to je prav gotovo vplival tudi večji

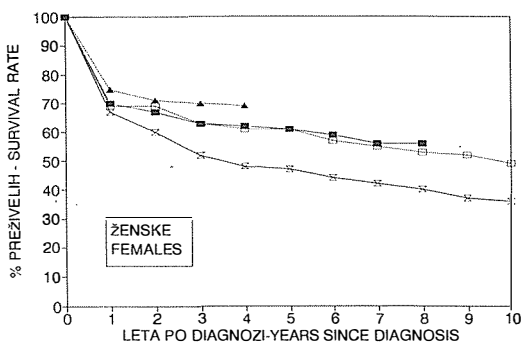
delež anaplastičnih in neopredeljenih karcinomov. V obdobju 1977-1980 pa je bil le-ta naključno manjši, kar se vidi tudi na krivulji preživetja za to obdobje.

Dejavniki tveganja in razpravljanje

Pri proučevanju dejavnikov tveganja je tudi pri raku na ščitnici pomembna opredelitev histološke vrste za opazovane primere. Tako še največ vemo o dejavniki tveganja papilarnega, folikularnega in medularnega karcinoma, medtem ko o etiologiji anaplastičnega karcinoma v novejši epidemiološki literaturi ni posebnih razlag. Zunanje nizkoenergetsko ionizirajoče sevanje je



--- 1973-76 (n=55) --- 1977-80 (n=37) --- 1981-84 (n=31) --- 1985-88 (n=24)



--- 1973-76 (n=94) --- 1977-80 (n=127) --- 1981-84 (n=81) --- 1985-88 (n=137)

Slika 3. Preživetje bolnikov z rakom na ščitnici v štirih obdobjih opazovanja po spolu. Slovenija, 1973 - 1988; vključeni so samo bolniki, stari od 0-74 let, pri katerih je bila bolezen ugotovljena pred smrtjo.

Figure 3. Survival of thyroid cancer patients in four successive time periods by sex. Slovenia, 1973 - 1988; only patients of 0-74 years of age in whom cancer was diagnosed before death are included.

Tabela 3. Preživetje bolnikov z rakom na ščitnici po spolu v letih 1973-1976 in 1985-1988 (% in interval zaupanja).

Table 3. Survival of patients with thyroid carcinoma by sex in the years 1973-1976 and 1985-1988 (% and confidence interval).

Ženske*
Females

Čas preživetja Duration of survival (leta) (years)	Leta diagnoze Years of diagnosis	
	1973 - 1976	1985 - 1988
0 - 1	67 (57-76)	75 (67-82)
1 - 2	60 (46-74)	71 (62-80)
2 - 3	52 (39-65)	70 (61-79)
3 - 4	48 (33-62)	69 (60-79)
4 - 5	47 (32-71)	
5 - 6	44 (29-59)	
6 - 7	42 (27-58)	
7 - 8	40 (24-56)	
8 - 9	37 (21-52)	
9 - 10	36 (19-52)	

* Število bolnikov v opazovanih obdobjih - 94 oz. 137.
Number of patients in the observed periods - 94 and 137 respectively.

Moški*
Males

Čas preživetja Duration of survival (leta) (years)	Leta diagnoze Years of diagnosis	
	1973 - 1976	1985 - 1988
0 - 1	53 (40-66)	57 (44-71)
1 - 2	40 (22-58)	46 (28-64)
2 - 3	35 (15-55)	44 (24-64)
3 - 4	27 **	44 (24-65)
4 - 5	23	
5 - 6	21	
6 - 7	19	
7 - 8	19	
8 - 9	19	
9 - 10	19	

* Število bolnikov v opazovanih obdobjih: 55 oz. 54.
Number of patients in the observed periods: 55 and 54 respectively.

** Program CIA opozarja na majhno število opazovanih in ne izračunava več intervala zaupanja.

CIA program calls attention to a small number of studied persons and ceases to calculate the confidence interval.

najbolj znan dejavnik tveganja za razvoj papilarnega, manj pa tudi folikularnega in anaplastičnega karcinoma ščitnice. Za zunanje nizkoenergetsko sevanje je bilo opravljenih dovolj anali-

tičnih epidemioloških študij, ki kažejo povezavo med vzrokom in učinkom. Njegov vpliv so raziskovali na preživelih v Hirošimi in Nagasaki, na osebah, ki so bile izpostavljene radioaktivnemu prahu in padavinam na Marshalovih otokih, na osebah, ki so bili kot otroci obsevani z žarki X zaradi različnih benignih sprememb, na bolnikih, zdravljenih z obsevanjem pri drugih vrstah raka. Latenčna doba je dolga, po tridesetih letih doseže plato, traja pa tudi štirideset let. Učinek je odvisen od doze in starosti osebe med izpostavljenostjo sevanju. Za otroke in mladostnike do 20 let je relativno tveganje večje kot za odrasle.^{7, 8}

Še vedno proučujejo notranjo izpostavljenost ščitnice visokoenergetskim žarkom beta po diagnostičnih in terapevtskih dozah joda 131. Dosedanji rezultati raziskav na Švedskem niso skladni.^{9, 10} Če učinki so, so majhni in je zato potrebno opazovati veliko število oseb, čimveč otrok. Onkološki inštitut in Klinika za nuklearno medicino sta vključena s podatki za 17655 preiskovancev iz Slovenije v tovrstno mednarodno raziskavo skupaj z Izraelom in Švedsko. Raziskavo finančno podpira in strokovno usmerja Nacionalni inštitut za rak v ZDA.¹¹

Drugi dejavniki, ki jih povezujejo s pogostejšim zbolevanjem za papilarnim in folikularnim karcinomom ščitnice, so predhodne benigne bolezni ščitnice: adenomi, golšavost in Hashimotov tiroiditis. Proučevali so tudi funkcionalne motnje ščitnice, vendar izsledki ne kažejo njihovega pomembnega vpliva na večje tveganje.⁶ Največje, 25 do 33 kratno relativno tveganje za papilarni karcinom so ugotovili pri adenomih.^{8, 12, 13} Golšavost zvečuje tveganje zbolevanja predvsem za folikularni karcinom, opisano je tudi do 17 krat povečano tveganje.^{12, 13} Ni še pojasnjeno ali Hashimotov tiroiditis zvečuje tveganje za papilarni karcinom ali pa se pojavlja naključno, večkrat sočasno s temi karcinomi. Prav tako ni raziskano, zakaj je tveganje pri adenomih in golšavosti večje in za histološko vrsto specifično.⁷

Dejstvo, da zbolijo trikrat več žensk kot moških, spodbuja raziskovalce k iskanju povezanosti med spremembami hormonskega stanja pri

ženskah med reprodukcijo in zbolevanjem za rakom. Tako sta reproductivne dejavnike raziskovali tudi Preston-Martinova v Los Angelesu¹⁴ in Ronova v Connecticutu.⁸ Obe sta ugotovili večje relativno tveganje pri večjem številu nosečnosti in po spontanem splavu. Akslen¹⁵ je z opazovanjem 63090 žensk na Norveškem ugotovil, da dolgo fertilno obdobje, zgodnja menarha in pozna menopavza zvišujejo tveganje zbolevanja za papilarnim karcinomom, znižujejo pa ga za folikularni in druge podtipе adenokarcinoma ščitnice. Večanje tveganja z naraščanjem števila porodov je ugotovil tudi Kravdal¹⁶ z opazovanjem 1100000 norveških žensk, rojenih v letih 1935-1969. Oralna hormonska kontracepcija, depresorji laktacije in estrogeni se niso izkazali kot pomembni dejavniki tveganja.⁷

Raziskovali so tveganje zbolevanja za rakom ščitnice glede na družinsko obremenjenost z boleznimi ščitnice nasploh in še posebej z rakom na ščitnici.

Genetski dejavniki so prav gotovo najnatančneje dognani za medularni karcinom ščitnice, ki danes bolj zanima bazične raziskovalce kot analitične epidemiologe.¹⁷ 25 % medularnega karcinoma je namreč povezanega s sindromom multiple endokrine neoplazije (MEN) 2A z znanim genomskim zapisom na 10. kromosomu. To poznavanje prodornega dominantnega gena omogoča tudi presejanje prizadetih družin.¹⁸ Ronova¹⁹ je ugotovila določeno zvečano tveganje pri družinsko obremenjenih tudi za nemedularni karcinom ščitnice.

V zadnjih letih raziskujejo vpliv prehrane: vsebnost joda v hrani, t. i. strumogeno zelenjavo, ki zvečuje sekrecijo TSH, rumenozeleno zelenjavo, bogato vitaminov A in C, vitamin D, pa tudi debelost.^{7, 20, 21, 22} Izsledki teh raziskav pa so protislovni, verjetno tudi zaradi neupoštevanja dejstva, da je vpliv posameznih živil za histološko vrsto specifičen in različen glede na to ali opazovana populacija živi v območju endemične golšavosti ali ne. Tako Francesci s sodelavci ugotavlja, da škrobna živila in živalske maščobe zvečujejo tveganje, zelenorumeni zelenjava, ribe kot vir joda in surova gnjat pa delujejo zaščitno.²¹ Kolonel s

Havajev pa nasprotno označuje živila, bogata z jodom, kot rizična, strumogeno zelenjavo (zelje, ohrovt in druge križnice) pa kot zaščitno.²² Križnice namreč poleg strumogenih tioglukozidov vsebujejo tudi zaščitne snovi proti raku, to so indoli in izotiocianati. Raziskave v zvezi s prehrano in poklici ob upoštevanju vseh ostalih navedenih dejavnikov tveganja potekajo še v Švici, na Norveškem, Švedskem, v Italiji in v Grčiji.^{23, 24}

Slovenija spada med države z relativno majhnim tveganjem zbolevanja za rakom na ščitnici. Državi, ki sta bili prav tako poznani po endemični golšavosti, Avstrija in Švica, sta bolj obremenjeni. Mnogo bolj je obremenjena tudi Islandija, kjer problema golšavosti niso poznali. Podatke o gibanju incidence pri nas smo lahko primerjali s podatki za Norveško, Švedsko in Švico,^{25,26,27} posredno pa tudi za ZDA.⁷

Norvežani so opazovali to gibanje za leta 1970-1986 po histoloških vrstah in območjih. Do 1980 so ugotavljali porast incidence, nato upadanje, najprej za folikularni, nato pa še za papilarni karcinom. Najočitnejše je bilo upadanje papilarnega karcinoma pri starejših ženskah v severnih, najbolj ogroženih območjih Norveške. Hipotetično so ga povezovali z manjšim uživanjem rib.²⁵ V Sloveniji tudi upada incidenca pri starejših obeh spolov. Vzroka za to še ni nihče raziskoval.

Švedi so proučevali gibanje incidence karcinoma na ščitnici od leta 1958 do 1981 po histoloških vrstah. Za to, že nekoliko odmaknjeno obdobje, so opisovali zmeren porast incidence. Po natančnejši histološki tipizaciji je bil ta porast večji za papilarni, zmeren za folikularni karcinom, anaplastični karcinom pa je upadal. Na območjih golšavosti so zabeležili večjo incidenco folikularnega karcinoma pri moških.²⁶ V Sloveniji preseneča manjša incidenca na nekdanjih endemičnih območjih golšavosti. Natančnejšo analizo po histoloških vrstah, ki bi bila sicer po podatkih Registra možna, omejuje majhno število opazovanih primerov.

V Švici so v kantonu Vaud za obdobje 1979-1987 opisovali porast incidence pri ženskah, mlajših od 60 let. Ta porast so utemeljevali s spremembami diagnostičnih kriterijev, posebej

v primeru, če se je pojavil v območjih z višjim medicinskim standardom.²⁷ So pri nas isti vzroki za naraščanje incidence do 64. leta starosti pri ženskah?

V ZDA so opazovali upadanje incidence po letu 1980.⁷ Razlagajo, da zato, ker se je prenehala uporabljati radioterapija za zdravljenje benignih sprememb pri otrocih in odraslih. V Evropi tako zdravljenje ni bilo množično, nekaj zapisov o njem pa vendarle obstaja tudi za Slovenijo.^{28, 29, 30}

Podatke o preživetju težko primerjamo, ker so deleži posameznih histoloških vrst v različnih objavljenih populacijskih serijah različni in ker je metodologija za izračunavanje preživetja različna. Kljub tem dejstvom ne moremo mimo vtisa, da je opisano preživetje za populacijo Slovenije v primerjavi z drugimi slabše. Vsekakor je izziv klinikom za natančnejši pregled.

Zahvala: Pri pisanju članka mi je bil v veliko pomoč osnutek poglavja o raku na ščitnici, ki ga je za novo izdajo knjige *Cancer Epidemiology and Prevention* napisala dr. Elaine Ron z Odseka za radiološko onkološko epidemiologijo Nacionalnega inštituta za rak ZDA. Nekatere misli iz tega gradiva so citirane s številko 7.

Literatura

1. *Incidenca raka v Sloveniji 1965 - 1989*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1968 - 1993.
2. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao ZT, Ferlay J, Powell J eds. *Cancer incidence in five continents*. Vol. 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1992. (IARC Sci Publ 120).
3. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet R eds. *Cancer registration: principles and methods*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1991. (IARC Sci Publ 95).
4. Pompe-Kirn V, Ferligoj A. Solving the problem of small-population-areas for the analysis of rare diseases by clustering with constraints methods. *Cancer Detect Prev* 1991; **15**: 77-82.
5. *International classification of diseases for oncology*. Geneva: World Health Organization, 1976.
6. Gardner MJ, Altman D. *Statistics with confidence: confidence and statistical guidelines*. London: *Br Med J*, 1989.

7. Ron E, Modan B. Thyroid. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr eds. *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: Saunders, 1982: 837-54.
8. Ron E, Kleinerman RA, Boice JD, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; **79**: 1-12.
9. Holm L-E, Wiklund KE, Lundell GE et al. Thyroid cancer after diagnostic doses of iodine-131: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1988; **80**: 1132-8.
10. Holm LE. Cancer risks after diagnostic doses of ¹³¹I with special reference to thyroid cancer. *Cancer Detect Prev* 1991; **15**: 27-30.
11. Boice JD, Land CE, Beebe GW et al. Radiation-induced cancer. *IARC Sci Publ* 1992; **117**: 371.
12. McTiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to previous exposure to radiation therapy and history of thyroid disease. *J Natl Cancer Inst* 1984; **73**: 575-81.
13. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C et al. Previous thyroid disease and risk of thyroid cancer in Switzerland. *Eur J Cancer* 1991; **27**: 85-8.
14. Preston-Martin S, Bernstein L, Pike MC, Maldonado AA, Henderson BE. Thyroid cancer among young women related to prior thyroid disease and pregnancy history. *Br J Cancer* 1987; **55**: 191-5.
15. Akslen LA, Nilssen S, Kvale G. Reproductive factors and risk of thyroid cancer: a prospective study of 63,090 women from Norway. *Br J Cancer* 1992; **65**: 772-4.
16. Kravdal O, Glatte E, Haldorsen T. Positive correlation between parity and incidence of thyroid cancer: new evidence based on complete Norwegian birth cohorts. *Int J Cancer* 1991; **49**: 831-6.
17. Tomatis L. Cancer: Causes, occurrence and control. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1990. (IARC Sci Publ 100).
18. Morrison PJ, Hadden DR, Hughes AE, Kennedy L, Russell CJ, Nevin NC. Gene probe analysis in an informative family with multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A (MEN 2A): improvement in carrier risk estimation. *Q J Med* 1991; **80**: 597-603.
19. Ron E, Kleinerman RA, LiVolsi VA, Fraumeni JF Jr. Familial nonmedullary thyroid cancer. *Oncology* 1991; **48**: 309-11.
20. Franceschi S, Fassina A, Talamini R et al. Risk factors for thyroid cancer in northern Italy. *Int J Epidemiol* 1989; **18**: 578-84.
21. Franceschi S, Levi F, Negri E, Fassina A, La Vecchia C. Diet and thyroid cancer: a pooled analysis of four European case-control studies. *Int J Cancer* 1991; **48**: 395-8.
22. Kolonel LN, Hankin JH, Wilkens LR, Fukunaga FH, Hinds MW. An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer Causes Control* 1990; **1**: 223-34.
23. Coleman M, Wahrendorf J, Demaret E, Baur HJ, Beh AM, Whelan S, eds. *Directory of on-going research in cancer epidemiology 1992*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1992: ref 376, 453, 635, 688, 745. (IARC Sci Publ No 117).
24. Carstensen JM, Wingren G, Hatschek T, Fredriksson M, Noorlind-Brage H, Axelsson O. Occupational risks of thyroid cancer: data from the Swedish cancer-environment register, 1961-1979. *Am J Ind Med* 1990; **18**: 535-40.
25. Glatte E, Akslen LA, Thoresen SO, Haldoren T. Geographic patterns and trends in the incidence of thyroid cancer in Norway 1970-1986. *Cancer Detect Prev* 1990; **14**: 625-31.
26. Petterson B, Adami HO, Wilander E, Coleman MP. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. *Int J Cancer* 1991; **48**: 28-33.
27. Levi L, Franceschi S, Te V-C, Negri E, La Vecchia C. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in the Swiss canton of Vaud. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; **116**: 639-47.
28. Pompe J, Ravnihar B, Mačkovšek-Peršič M. Problem ionizantnog zračenja u konzervativnoj terapiji epifarinksa i tube. *Symp ORL Jug* 1966; 1-1: 223-30.
29. Žitnik J. Vloga rentgenske terapije pri zdravljenju kirurških piogenih infekcij. *Zdrav Vestn* 1955; **26**: 7-8.
30. Jereb M. Zdravljenje hemangiomov na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. *Zdrav Vestn* 1959; **28**: 4-5.

Vnetja ščitnice Inflammations of the thyroid gland

Zvezdana Dolenc-Stražar

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Avtorica daje pregled vnetij ščitnice od akutnih do kroničnih, s poudarkom na makroskopski in histopatološki sliki. Klinično so si funkcijske spremembe ščitnice in klinični status pacientov podobne. Z mikroskopskim pregledom tkiva pa dobimo boljšo sliko patološkega dogajanja v žlezi in hkrati ovzremo pri kroničnih tiroiditisih pogosto podan klinični sum o karcinomu.

Ključne besede: ščitnica, vnetja

The author gives a review of acute to chronic inflammations of the thyroid gland with the emphasis on macroscopic and histopathologic picture. Functional changes and clinical manifestations are usually similar. With microscopic examination of the tissue the pathologist can exclude the clinical suspicion of the neoplastic growth in the cases of chronic thyroiditis.

Key words: thyroid gland, inflammation

Uvod

Vnetja ščitnice predstavljajo obsežno skupino bolezni, katerih etiologija je le deloma znana. Pri biopsijskem delu se dnevno srečujemo z njimi, predvsem s fokalnim kroničnim nespecifičnim limfocitnim vnetjem ščitnice, skoraj v 30 % naših biopsijskih vzorcev. Večina svetovno priznanih avtorjev meni, da je vsaka limfocitna infiltracija ščitnice patološka. Limfocitni infiltrati v nodularni golši, okrog tumorjev ščitnice ali v navidez nespremenjenem organu predstavljajo morda blago obliko avtoimunskih bolezni.

Akutni (infekcijski) tiroiditis

Akutno infekcijsko vnetje ščitnice delimo glede na etiologijo na bakterijsko, glivično in virusno. Skoraj vedno nastane hematogeno kot posledica primarne infekcije kjerkoli v telesu, najpogo-

steje v zgornjem respiratornem ali prebavnem traktu. Le redko je vzrok direktna poškodba ščitnice.

Povzročitelji so predvsem grampozitivne bakterije, lahko gramnegativne ali pa je flora mešana (stafilokokus aureus, streptokoki, pnevmokoki, mikobakterije, salmonele, enterobakter).^{1, 2, 3} Infekcije s kandido, aspergilusom ali drugimi glivicami so običajno posledica imunske nezadostnosti organizma.^{4, 5}

Zaradi vnetja nastane boleče povečanje žleze, ki ga relativno lahko opredelimo s citološkimi in mikrobiološkimi preiskavami. V bioptičnih vzorcih z mikroskopskim pregledom najdemo gnojno vnetje s fokalno tvorbo mikroabscesov,^{1, 6} pri pacientih z imunsko nezadostnostjo pa je vnetna reakcija običajno zelo pičla.

Virusni tiroiditisi so izredno redki, pojavljajo se predvsem pri otrocih. Pri imunsko nezadostnih odraslih občasno najdemo v celicah ščitničnih foliklov virusne inkluzije (običajno citomegalovirus, lahko Pneumocystis carinii), brez ustrezne vnetne reakcije.^{7, 8}

Subakutni (graulomatozni) tiroiditis

oziroma granulomatozni de Quervainov tiroiditis je predvsem bolezen mlajših žensk med 20. in 50. letom. Razmerje med ženskami in moškimi je 3:1.^{9, 10} Obolenje traja več tednov ali mesecev, bolnik pa ima bolečine na vratu, v grlu, pri požiranju. Običajno simptome spremlja nekaj časa trajajoča povišana telesna temperatura. Odvisno od faze bolezni lahko pride do blagega hipertiroidizma, hipotiroidizma, navsezadnje pa se funkcija ščitnice povrne spet na normalo. Etiologija bolezni ni znana, vendar pogosto sledi infekciji zgornjega dihalnega ali prebavnega trakta. Kljub temu ni bakterijske geneze,¹⁰ po nekaterih avtorjih bi bil lahko virusne,^{2, 11} morda posledica mumpsa, infekcije z virusi Coxackie ali ECHO (enteric cytopathic human orphan), virusi influence.¹¹

Makroskopsko je žleza običajno za 100 %, v celoti enakomerno povečana, pogosto tudi asimetrično. V primeru asimetrije se klinično lahko zamenja s karcinomom ščitnice. Bolezensko spremenjeni del je čvrstejši, v nasprotju z Riedlovim tiroiditisom žleza običajno ni zraščena z okolnimi strukturami. Na rezni ploskvi najdemo sivorumene čvrstejše predele v rjavi elastični normalni strukturi preostale ščitnice.

Mikroskopsko najdemo različne spremembe. Najprej degenerira in propade epitelij foliklov, zaradi česar se v stromo izlije koloid, ki ga obkrožijo vnetnice, tvorijo se mikroabscesi, kasneje pa granulomi z velikankami tujkovega tipa, ki požirajo fragmente prostega koloida ter številni makrofagi. Granulomi niso jasno omejeni, kazeozne nekroze ni. Spremembe se zdravijo s fibrozo in regeneracijo foliklov na robovih vnetja.¹² V različnih rezinah lahko najdemo hkrati različne stopnje te bolezni.¹³ Diferencialno diagnostično moramo subakutni tiroiditis ločiti od multifokalnega granulomatoznega tiroiditisa (palpacijski tiroiditis), ki je posledica grobe palpacije bolnikov.

Druga graulomatozna vnetja

Tuberkuloza je kot primarna bolezen ščitnice redkost. Pri diseminirani miliarni tuberkulozi

pogosto najdemo tuberkle tudi v ščitnici. Prav tako lahko pride do sekundarne prizadetosti žleze zaradi tuberkuloze vratnih bezgavk in larinksa. Dokaj veliko število vzorcev ocenjenih v preteklosti kot tuberkulozni tiroiditis, je bilo posledica zamenjave s subakutnim granulomatoznim de Quervainovim tiroiditisom.

Mikoze lahko povzročijo granulomatozno vnetje podobno kot v drugih organih.

Sifilitično vnetje ščitnice je običajno v tretji fazi bolezni, dandanes je izredno redko. Makroskopsko je ščitnica trda, asimetrična, lahko je priraščena na okolne strukture. Mikroskopsko najdemo granulomsko vnetje, bogato s plazmatkami, večjedrnimi velikankami, koagulacijsko nekrozo in vaskulitis.

Multifokalni granulomatozni tiroiditis (palpacijski tiroiditis) je posledica grobe palpacije ščitnice. V biopsijskem vzorcu najdemo fokalno v lumnu foliklov infiltrate penastih histiocitov, limfocitov in posameznih večjeh velikank tujkovega tipa. Zaradi pritiska na ščitnico so poškodovani foliklov, katerih epitelij se prekine, koloid se izlije v okolico, čemur sledi vnetna tujkova reakcija. Z različnimi raziskavami so avtorji v kirurško odvzetih ščitnicah našli palpacijski tiroiditis v 85 %-95 % vzorcev, pri avtopsih umrlih v bolnišnicah v 10 %-40 %, nikoli pa pri pacientih, umrlih doma.¹⁴

Subakutni limfocitni (neboleči) tiroiditis

se pojavlja v vsakem starostnem obdobju, pogosto pri ženskah po porodu. Etiološko spada med avtoimunske bolezni ščitnice.^{15, 16} Makroskopsko je žleza povečana, edina histološka sprememba pa so žarišča limfocitne infiltracije ob nekoliko razširjenem vezivu. Običajno ne nastajajo reakcijska središča v limfocitnih skupkih.

Kronični tiroiditis

V to skupino spadajo juvenilni limfocitni, Hashimotov in Riedlov tiroiditis.

Juvenilni limfocitni tiroiditis je pogost vzrok za golšo pri otrocih.¹⁷ Običajno gre za asimptomatsko, redkeje hipertiroično golšo, kadar se

zaradi destrukcije žleze v krvni obtok sprostijo hormoni.

Makroskopsko je žleza povečana in čvrstejša. V mikroskopski sliki pa najdemo obsežno limfocitno infiltracijo s tvorbo limfatičnih foliklov s pogosto jasno izraženimi reakcijskimi središči. Od Hashimotove bolezni se loči, ker običajno nima oksifilnih sprememb epitelija foliklov. Splošno je sprejeto, da sta ta dva tiroiditisa različna izraza istega procesa, kar potrjujejo tudi vmesne oblike. Nekateri pojmujejo limfocitni tiroiditis in Hashimotovo bolezen kot sinonima za isto bolezen, drugi pa ju združujejo pod imenom avtoimunski tiroiditis.

Hashimotov tiroiditis, imenovan tudi avtoimunski tiroiditis oz. struma limfomatoza, je predvsem bolezen žensk po 40. letu,¹⁸ (razmerje ž:m je 20:1); redko nastane pri otrocih. Žleza je difuzno povečana, čvrsta, neboleča, z znaki kompresije požiralnika in sapnika. Začetni hipertiroidizem kasneje preide v hipotiroidizem. Ker vnetje prehaja na okolico, je ščitnica pričvrščena na okolna tkiva, zaradi česar klinično posumijo na karcinom.

Makroskopsko je ščitnica običajno difuzno povečana, redkeje le en lobus, ali pa kaže sliko multinodularne golše zaradi interlobularne fibroze. Je čvrsta, vendar ne tako kot pri Riedlovem tiroiditisu. Na rezni ploskvi je tkivo sivorumeno, homogeno, z nejasnimi ali ostro omejenimi vozlički, navidez podobno hiperplastični bezgavki. Nekroz in kalcinacij ni.

Mikroskopsko sta pomembna limfoplazmocitna infiltracija strome in oksifilna metaplazija epitelija foliklov (Hürthlejeve celice oz. onkociti). Limfociti tvorijo velike agregate in prave limfocitne folikle z reaktivnimi centri. Prisotni so tudi histiociti in v lumnu foliklov posamezne večjedrne velikanke. Folikli so drobni, atrofični, večinoma opeti s Hürthlejevimi celicami. Jedra teh celic so velika, hiperkromatska ali pa optično prazna, podobna kot pri papilarnem karcinomu ščitnice. Citoplazma je eozinofilna, granularana, polna mitohondrijev in lizosomov. Hürthlejeve celice niso specifične za Hashimotov tiroiditis, ampak se pojavljajo pri različnih okvarah ščitnice. Zaradi ploščatocelične metaplazije epitelija foliklov lahko dobimo histolo-

ško sliko, podobno branhialni cisti.¹⁹ V tipičnem klasičnem Hashimotovem tiroiditisu je veziva malo, interlobularni septumi so blago do srednje zadebeljeni. V fibrozni varianti (okoli 12 % primerov) pogosto ščitnice ne prepoznamo. Veziva je več, vendar gre tu za hialinizirano vezivo, drugačno od aktivne proliferativne fibroze pri Riedlovem tiroiditisu in ne sega prek kapsule. V vezivu fokalno najdemo otočke eozinofilnega koloida, redke oksifilne celice, med vnetnicami pa nad limfociti prevladujejo plazmatke. Kadar so v tej fibrozi ujeti še otočki epitelija s ploščatocelično metaplazijo,²⁰ lahko spremembo napačno ocenimo kot karcinom. Ker gre pri Hashimotovem tiroiditisu za imunološke spremembe v ščitnici, se kasneje pogosto razvijejo maligni limfomi in levkemije, papilarni karcinom in neoplazme Hürthlejevih celic.

Riedlov tiroiditis je imenovan tudi Riedlova struma in invazivni tiroiditis. Zaradi trdote organa so ga včasih imenovali thyroiditis ligneus. Njegova etiologija je neznana, obstajajo pa različne hipoteze.^{21, 22} Je redka oblika kroničnega tiroiditisa. Pojavlja se med 40. do 70. letom, pogosteje pri ženskah (razmerje ž.:m. je 3:1). Klinični znaki kažejo na obstruktivni, invazivni proces s stridorjem, disfagijo, okvaro nervusa rekurensa, dispnejo. Najpogosteje najdemo nebolečo rezistenco na vratu. Od 25 do 50 % pacientov je hipotirotičnih, preostali so evtirotični.

Ščitnica je makroskopsko blago povečana ali normalne velikosti, trda, asimetrična in vozličasta. Proces zajame tudi kapsulo, ki se zraste z okolnimi strukturami na vratu.

Histološko ni specifičnih diagnostičnih znakov, vezivo uniči bolj ali manj vse tkivo ščitnice, prek kapsule pa se razširi na okolne strukture vratu. V poznejši fazi bolezni je parenhim izredno atrofičen, nadomeščen z gostim kolagenim vezivom s fokalno limfoplazmocitno infiltracijo ter eozinofilci. V fibrozi so zajete srednje velike vene z vnetno spremenjenimi stenami.^{22, 23, 24}

Riedlov tiroiditis spada v skupino vnetnih fibroskleroz. Kirurška terapija je zaradi zraščенosti organa z žilami, mišicami, fascijami in vratnimi organi izredno zahtevna.

Zaključek

Vnetja predstavljajo majhno, a pomembno skupino boleznih ščitnice. S citopatološko in histopatološko diagnostiko jih običajno lahko določimo in zavrtno postavljeno domnevo o tumorskem procesu. V primeru ploščatocelične metaplazije epitelijskih foliklov, hude destrukcije foliklov s posledično regeneracijo epitelijskih celic ter invazivnosti procesa (Riedelov tiroiditis) pa je histološka ocena o benignosti procesa otežena. V tem primeru je zelo pomembna patologova izkušnost. Za oceno biopsijskih vzorcev so hkrati nujno potrebni, žal na napatnici prevečkrat pomanjkljivo napisani klinični podatki o trajanju bolezni, kliničnih simptomih, bolnikovem hormonskem stanju in terapiji, ki pogosto močno spremeni histološko sliko.

Literatura

- Hazard JB. Thyroiditis. A review. *Am J Clin Pathol* 1955; **25**: 289-98, 399-426.
- Volpe R. Etiology, pathogenesis, and clinical aspects of thyroiditis. *Pathol Ann* 1978; **13**(pt2): 399-413.
- DeLellis RA. The endocrine system. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL eds. *Pathologic basis of disease*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders co., 1989: 1205-77.
- Kakuda K, Kanogi M, Mitsunobu M et al. Acute mycotic thyroiditis. *Acta Pathol Jpn* 1983; **33**: 147-51.
- Loeb JM, Livermore BM, Wolfsy D. Coccidiomycosis of the thyroid. *Ann Intern Med* 1979; **91**: 409-11.
- Berger SA, Zonszein J, Villamena P, Mittman R. Infectious diseases of the thyroid gland. *Rev Infect Dis* 1983; **5**: 108-22.
- Frank TS, LiVolsi VA, Connor AM. Cytomegalovirus infection of the thyroid in immunocompromised individuals. *Yale J Biol Med* 1987; **60**: 1-8.
- LiVolsi VA. *Thyroid diseases. Endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. Ed Falk SA. New York: Raven Press, 1990; 127-175.
- De Pauw BE, De Rooy HAM. De Quervain's subacute thyroiditis. *Neth J Med* 1975; **18**: 70.
- Greene JN. Subacute thyroiditis. *Am J Med* 1971; **51**: 97-108.
- Volpe R. Subacute (deQuervain's) thyroiditis. *Clin Endocrinol Metab* 1979; **8**: 81-95.
- Lindsay S, Dailey ME. Granulomatous or giant cell thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet* 1954; **98**: 197-212.
- Stein AA, Hernandez I, McClintock JC. Subacute granulomatous thyroiditis. *Ann Surg* 1961; **153**: 149-56.
- Carney JA, Moore SB, Northcutt RC, Woolner LB, Stillwell GK. Palpation thyroiditis (multifocal granulomatous thyroiditis). *Am J Clin Pathol* 1975; **64**: 639-47.
- Ginsberg J, Walfish P. Post-partum transient thyrotoxicosis with painless thyroiditis. *Lancet* 1977; **1**: 1125-28.
- Nikolai T, Coombs G, McKenzie A, Miller R, Weir G Jr. Treatment of lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Arch Intern Med* 1982; **142**: 2281-3.
- Greenberg AH, Czernichiw P, Hung W, Shelley W, Winship T, Blizzard RM. Juvenile chronic lymphocytic thyroiditis. Clinical, laboratory and histological correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; **30**: 293-301.
- Marshall SF, Meissner WA. Struma lymphomatosa (Hashimoto's disease). *Ann Surg* 1955; **141**: 737-46.
- Louis DN, Vickery AL Jr, Rosai J, Wang CA. Multiple branchial cleft-like cysts in Hashimoto's thyroiditis. *Am J Surg Pathol* 1989; **13**: 45-9.
- Katz SM, Vickery AL. The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1974; **5**: 161-70.
- Katsikas D. Riedel's thyroiditis. *Br J Surg* 1976; **63**: 929-31.
- Harach HR, Williams ED. Fibrous thyroiditis - an immunopathological study. *Histopathology* 1983; **7**: 739-51.
- Meijer S, Hausman R. Occlusive phlebitis, a diagnostic feature in Riedel's thyroiditis. *Virchows Arch (A)* 1978; **377**: 339-49.
- Wold LE, Weiland LH. Tumefactive fibroinflammatory lesions of the head and neck. *Am J Surg Pathol* 1983; **7**: 477-85.

Evtirotična in hipertirotična struma

Euthyrotic and hyperthyrotic goiter

Zvezdana Dolenc-Stražar

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Avtorica podaja pregled difuznih in nodularnih hiperplazij ščitnice. Pomembno je predvsem ločevanje le-teh od pravih tumorjev ščitnice in odpravljanje vzrokov za pogosto hudo klinično sliko zaradi pritiska na okolne strukture. Še danes je pomanjkanje joda v hrani v svetu eden od pomembnih vzrokov za povečanje tega organa. Histološka diagnostika pa je dostikrat otežena s predhodno terapijo, ki lahko povzroči spremembe folikularnega epitelija, zaradi katerih posumimo na karcinom.

Ključne besede: ščitnica, struma

The author gives a review of diffuse and nodular hyperplasias of the thyroid gland. It is important to differentiate goiter from tumours of the thyroid gland, and possibly prevent the onset of alarming clinical signs, resulting from compression of the surrounding structures. The lack of iodine in food is still one of the important causes of hyperplasia of the gland worldwide. Changes in the follicular epithelium resulting from previous therapy make the histological differentiation from carcinoma of the thyroid gland more difficult.

Key words: thyroid gland, goiter

Uvod

Golša pomeni vsako difuzno ali nodularno povečanje ščitnice. Difuzno povečanje je posledica kompenzatorne hiperplazije folikularnega epitelija zaradi neravnovesja v izločanju tiroidnih hormonov. Povezano je tako s hipertiroidizmom kot s hipotiroidizmom, ki pa sta lahko prikrita, prepoznavna le z biokemičnimi testi in se izrazita v stresnih situacijah. Difuzna golša nastane tudi pri Basedowovi (oz. Gravesovi) bolezni, to je difuzni toksični golši, povezani s hiperfunkcijo organa, ali pa pri razvitem Hashimotovem tiroiditisu, kjer dobimo sliko hipotiroidizma. Pri nodularni golši je funkcija ščitnice normalna, redko pa pride do hipertiroidizma. Ločevaje toksične ali netoksične multinodularne golše od neoplazme je lahko preprosto ali pa zapleteno.

Naslov avtorice: Asist. Zvezdana Dolenc-Stražar, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Korytkova 2, 61105 Ljubljana, Slovenija.

Difuzna toksična golša

(avtoimunski hipertiroidizem, Basedowova oz. Gravesova bolezen)

je klasičen primer hipertiroidizma. Pojavlja se predvsem pri mlajših ženskah med 30. in 40. letom (razmerje ž:m je 5:1), s klinično sliko oslabelosti mišic, hujšanja, eksoftalmusa, razdražljivosti, tahikardije, golše, izgube apetita. Še vedno pa ni jasno, zakaj se pri tem avtoimunskem procesu pojavi tirotoksikoza po večji psihični obremenitvi.

Zaradi uspešne nekirurške terapije se danes patolog le redko sreča s to boleznijo. Ščitnica je difuzno povečana, brez vozličev, s pomnoženim žiljem, rdečerjava, mehka, mesnatega videza, težka 100 do 200 gr.

Mikroskopsko najdemo izpraznitev koloida, ki je bled, drobno vakuoliziran, ter hipertrofijo in hiperplazijo epitelija foliklov z nastajanjem papilarnih gub, ki jih lahko histološko zamenjamo s papilarnim karcinomom ščitnice. Epite-

lij foliklov je aktiven, visokoprizmatški. Jedra so bazalno, citoplazma je svetla, občasno puhličasta, izpolnjena z glikogenom ali maščobo. V stromi so limfatični folikli s posameznimi reaktivnimi centri. Proliferirajoči folikli se lahko prek kapsule vraščajo v mišice vratu, česar ne smemo zamenjati z invazivno rastjo karcinoma ščitnice. Pri dolgo trajajoči bolezni se pojavijo tudi oksifilna in ploščatocelična metaplazija folikularnega epitelijskega ter fibroza.

Predhodna terapija s propiltiouracilom in propranololom histološke slike ne spremeni,¹ po mnenju Robbinsa pa ob uporabi tiouracila pride do hiperplazije foliklov.² Kalijev jodid zmanjša število žil ter zveča nalaganje koloida, kar pomeni normalizacijo histoloških sprememb.¹ Zaradi preoperativne terapije je pravilno določanje funkcionalne aktivnosti običajno oteženo ali celo nemogoče. Terapija Basedowove bolezni je običajno kirurška z ohranitvijo približno po 5 gr tkiva v vsakem režnju.

Difuzna netoksična golša

difuzno zajame celotno žlezo, ne da bi ob tem nastali vozlički. Ni povezana niti s hiperfunkcijo niti s hipofunkcijo organa. Velikost je odvisna od trajanja in od stopnje pomanjkanja tiroidnih hormonov. Pojavlja se v endemski in sporadični obliki. Ločimo dve stopnji razvoja difuzne netoksične strume. Začetna hiperplazija (parenhimatozna golša, težka 100-150 gr) preide kasneje z vzpostavitvijo evtiroze v kopičenje koloida v dilatiranih, neaktivnih foliklih (koloidna golša), s težo 500 in več gramov. Difuzna netoksična golša je predhodnik nodularne golše.

Endemska golša

Po grobi oceni prizadane endemska netoksična golša na svetu okrog 200 milijonov ljudi, naseljenih okrog Alp, Andov, Himalaje. V nekaterih geografskih območjih se pojavlja pri vsaj 10 % populacije. Ker nastane zaradi pomanjkanja joda v hrani, jo z dodajanjem joda v sol lahko preprečimo.³ Razlika v prevalenci endemske golše v krajih s podobno količino joda v

hrani kaže tudi na vpliv drugih strumogenih agensov. Kalcij in fluoridi v vodi ter različna hrana, npr zelje, repa, cvetača in nekatera druga zelenjava, ki sodi v skupino Brassica in Cruciferae, v velikih količinah pri živalih in verjetno tudi pri ljudeh pospešujejo nastanek te golše. Ščitnica se poveča že v otroški dobi, zaradi povečanih zahtev organizma pa doseže maksimalno velikost v puberteti. Hudo pomanjkanje joda v fetalnem razvoju povzroči nastanek kretenizma.

Pomanjkanje v nastajanju tiroidnih hormonov zaradi premalo joda ima za posledico porast sekrecije tiotropina, kar v začetni fazi povzroči v ščitnici hiperaktivnost. Epitelij foliklov postane visokoprizmatški, aktiven, folikli so izpraznjeni ali pa izpoljnjeni z majhnimi količinami koloida, zaradi česar to stanje označujemo kot parenhimatozna golša. V kasnejši fazi pride do atrofije foliklov, katerih epitelij je nizek, in do kopičenja koloida. Nastane difuzna ali pa nodularna koloidna golša.

Neendemska oz. sporadična golša

O nastanku sporadične golše obstajajo različne hipoteze.⁴⁻⁷ Je manj pogosta kot endemska golša, prizadane predvsem ženske (razmerje ž:m je 8:1), vrh doseže v puberteti ali nekoliko kasneje. Nekateri primeri te golše so povezani s limfocitnim ali Hashimotovim tiroiditisom in jih uvrščamo med nodularne oblike te bolezni. Večina pacientov z nodularno hiperplazijo ščitnice ima normalne serumske nivoje tiotropina. Incidenca bolezni je med odraslimi 3-5 %, v avtopsijskem materialu pa jo odkrijemo skoraj pri polovici primerov.^{8, 9}

Multinodularna golša (adenomatiodna, multipla koloidna golša)

Skoraj vse dalj časa trajajoče golše postanejo multinodularne, zato tudi pri multinodularni golši obstajata dve obliki endemska in sporadična. Porazdelitev po spolu je enaka, le da se sporadična razumljivo pojavlja kasneje. Še vedno ni popolnoma jasno, zakaj pride do prehoda v nodularno golšo.¹⁰ Klinično so bolniki

običajno evtirotični, včasih hipertirotični, vendar brez eksoftalmusa kot pri Basedowovi (Gravesovi) bolezni. Redko so hipotirotični. Ne glede na različna funkcijska stanja je golša vedno zelo povečana, nepravilne oblike, občasno težka tudi do 2000 gr, multinodularna in povzroči trahealno obstrukcijo, inspiratorni stridor, disfagijo, občutek dušenja. Lahko povzroči nastanek sindroma zgornje vene kave. Kadar gre za en sam čvrst nodus, ni mogoča klinična ločitev od prave neoplazme. Krvavitev v vozliču povzroči nenadno povečanje žleze in bolečino. Substernalno nodularno hiperplazijo ščitnice je potrebno ločiti od tumorjev zgornjega mediastinuma.

Makroskopsko je žleza povečana, asimetrična. Kapsula je napeta, vendar ohranjena. Na rezni ploskvi vidimo številne, s kapsulo, brazgotinskim tkivom in s stisnjnim okolnim tkivom nepopolno omejene vozličke. Pogosto opažamo sekundarne degenerativne spremembe, t. i. krvavitve, kalcifikacije, cistično degeneracijo.

Mikroskopska slika je pisana. Nekateri vozlički so zgrajeni iz ogromnih foliklov, opetih s stanjšanim izoprizmatičnim epitelijem, drugi so izredno celularni, hiperplastični, nekateri pa zgrajeni predvsem ali samo iz Hürthlejevih celic. Posamezni dilatirani folikli imajo na enem polu konglomerate drobnih aktivnih foliklov (Sandersonove blazinice), drugi pa v lumnu psevdopapilarne formacije, zaradi katerih lahko posumimo na papilarni karcinom ščitnice. Zaradi razpoka ščitničnih foliklov nastanejo granulomatozne reakcije na sproščen koloid, s pojavom histiocitov in velikank tujkovega tipa. Pogosta so področja svežih in starih krvavitav s skupki siderofagov, široki iregularni fibrozni trakovi in žarišča kalcinacij. Na obrobju vozličev lahko najdemo zadebeljene žile s kalcinirano medijo. Včasih vidimo v tkivu tudi kostno metaplazijo. Pogosto skupki mononuklearnih vnetnih celic v stromi kažejo na možnost sočasnega kroničnega tiroiditisa. Čim intenzivnejši je infiltrat, tem večja je možnost za nastanek postoperativnega hipotiroidizma.^{11, 12}

Hudo atipična jedra celic foliklov pri nodularni hiperplaziji nas opozarjajo na možnost tumorjev ali predhodno izpostavljenost radioak-

tivnim snovem. Iz morfologije ni možno ocenjevati funkcijskega stanja organa.

Določeni kriteriji nam pomagajo pri diferencialni diagnozi med nodularno hiperplazijo in pravim adenomom ščitnice. Adenom je običajno solitaren, popolnoma omejen s kapsulo, makroskopsko različen od ostalega tkiva, pritiska na okolico, mikroskopsko pa zgrajen predvsem iz manjših foliklov, kot so v normalni ščitnici. Pri nodularni hiperplaziji je običajno več nodusov, kapsula je nepopolna, velikost foliklov različna, nekateri ali vsi so večji kot v okolnem normalnem tkivu ščitnice, ni izrazite kompresije okolnega parenhima ščitnice. V nekaterih primerih ni mogoče ločevati spremembe, saj so adenomi lahko multipli in se pojavljajo tudi sočasno z nodularno hiperplazijo. Še vedno ni popolnoma jasno, ali je nodularna hiperplazija povezana s povečano incidenco predvsem folikularnega karcinoma ščitnice.¹³

Zaključek

Golša je posledica kompenzatorne hipertrofije in hiperplazije folikularnega epitelija zaradi spremenjenega izločanja tiroidnih hormonov. Povečanje je odvisno od stopnje in časa pomanjkanja tiroidnih hormonov. Običajno ščitnica naraste do velikosti, ki spet omogoči evtiroidno stanje in le redko privede do hipotiroidizma ali hipertiroidizma. Še vedno ni popolnoma jasno, zakaj pride do povečanja posameznih foliklov, če so si folikli enakovredni in je hormonsko stanje organizma normalno. Morda nekateri folikli pridobijo večjo zmožnost za rast na račun sosednjih foliklov. Ko se skupina foliklov veča, nastanejo na sosednjih foliklih in v vmesni interfolikularni stromi sekundarne spremembe. Večji folikli lahko ujamejo jodid in/ali tirootropin, sosednji pa atrofirajo. Zaradi pritiska povečanih foliklov na žile nastanejo ishemične spremembe, krvavitve, fibroza, klasična slika nodularne golše, s katero se dnevno srečujemo tako v biopsijski kot tudi avtopsijski dejavnosti. Poseben pomen ima ločevanje golše od pravih tumorjev ščitnice, to pa je v nekaterih primerih še dodatno otežkočeno s predhodno terapijo, o kateri dobimo podatek le izjemoma ali na naše poizvedovanje.

Literatura

1. Oertel J, LiVolsi VA. Pathology of the thyroid. In: Ingbar SH, Braverman L, eds. *The thyroid*. Hagerstown, Maryland: Harper & Row 1986; 651-86.
2. DeLellis RA. The endocrine system. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL eds. *Pathologic basis of disease*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders co. 1989; 1205-77.
3. Clements FW: Endemic goitre. *WHO, Monogr Ser* 1976, **62**: 83-93.
4. Refetoff S, Selenkow HA. Familial thyroxine-binding globulin deficiency in a patient with Turner syndrome (XO). *N Engl J Med* 1968; **278**: 1081-7.
5. Beienwaltes WH. Hereditary increase in the thyroxin-binding sites in the serum alpha globulin. *Trans Assoc Am Physicians* 1961; **74**: 170-9.
6. Brown RS, Pohl SL, Jackson IMD, Reichlin S: Do thyroid-stimulating immunoglobulins cause non-toxic and toxic multinodular goitre? *Lancet* 1978; **1**: 904-6.
7. Studer H, Ramelli F. Simple goiter and its variants. Euthyroid and hypertyroid multinodular goiters. *Endocr Rev* 1982; **3**: 40-61.
8. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrin Metab* 1955; **15**: 1270-80.
9. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community. The Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; **7**: 481-93.
10. Peter HJ. The pathogenesis of hot and cold follicles in multinodular goiters. *J Clin Endocrin Metab* 1982; **55**: 941-6.
11. Greene R. Lymphadenoid change in the thyroid gland and its relation to postoperative hypothyroidism. *Mem Soc Endocrinol* 1953; **1**: 16-20.
12. Hargreaves AW, Garner A. The significance of lymphocytic infiltration of the thyroid gland in thyrotoxicosis. *Br J Surg* 1968; **55**: 543-5.
13. Doniach I. Etiological consideration of thyroid carcinoma. In: Smither D ed. *Tumors of the thyroid gland*. Monographs on neoplastic disease at various sites, vol. 6. Edinburgh and London. E. & S. Livingstone, 1970; 1-350.

Citodiagnostika subakutnega de Quervainovega tiroiditisa Cytodiagnostic of subacute thyroiditis de Quervain

Marija Bizjak-Schwarzbartl¹ in Davorin Zupanc²

¹ Onkološki inštitut, ² Klinika za nuklearno medicino, Klinični center, Ljubljana

Izhodišča. Za pravilno citološko diagnozo je potrebno dobro poznavanje citomorfologije posameznih bolezni. Material in metode. Pregledali in mikroskopsko so analizirali citološke vzorce tankoigelne aspiracijske biopsije ščitnic, barvane po metodi Giemsa, pri 41 bolnikih s subakutnim de Quervainovim tiroiditisom ter ugotavljali morfološke značilnosti in kvantitativno zastopanost posameznih celic.

Rezultati. V vseh 41 vzorcih so bili prisotni tirociti, histiociti in epiteloidne celice. Večjedrne velikanke so našli pri 39, fibroblaste pri 38, fibrocite pri 34, limfocite pri 32, vezivno stromo pri 31, granulocite pri 16, plazmatke pri 5 ter koloid pri 36 in nekrozo pri 35 primerih. Od prisotnih celic so lahko zelo številni tirociti, histiociti, večjedrne velikanke in epiteloidne celice ter koloid in nekroza. Ostale celice (fibroblasti, fibrociti, limfociti, plazmatke, granulociti) so le v manjšem številu ali posamezne.

Zaključek. V primernih vzorcih tankoigelne aspiracijske biopsije ščitnice lahko postavimo mikroskopsko diagnozo subakutnega de Quervainovega tiroiditisa.

Ključne besede: tankoigelna aspiracijska biopsija, ščitnica, morfoloija

Background. Accurate cytologic diagnosis of subacute thyroiditis De Quervain (SAT) requires a profound knowledge of cytomorphology of this disease.

Methods. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) samples obtained from the thyroids of 41 patients with SAT were microscopically reviewed and analysed. The aim of this study was to establish the cytomorphological characteristics and quantitative presence of individual cells.

Results. All samples contained thyrocytes, histiocytes and epitheloid cells. Of 41 analysed cases, multinucleated giant cells were found in 39, fibroblasts in 38, fibrocytes in 34, lymphocytes in 32, stroma in 31, granulocytes in 16, plasma cells in 5, colloid in 36 and necrosis in 31 cases. The analysis showed that some cells (thyrocytes, histiocytes, multinucleated giant cells, epitheloid cells) could be seen in large numbers, whereas others (fibroblasts, fibrocytes, lymphocytes, plasma cells, granulocytes) appeared in smaller numbers or isolated.

Conclusion. Knowledge of morphology and adequate FNAB material enable reliable diagnosis of SAT.

Key words: Fine needle aspiration biopsy, thyroid gland, morphology

Uvod

Subakutni tiroiditis (SAT) je prvi opisal de Quervain leta 1904. Poznamo ga pod več imeni kot so: granulomatozni tiroiditis, psevdogranulomatozni tiroiditis, subakutni boleči tiroiditis, de Quervainov tiroiditis itd.

Je pogosta bolezen. Predstavlja 5% vseh bolezni ščitnice¹ in je najpogostejši vzrok za "bolečo" ščitnico.¹

Naslov avtorice: Dr. Marija Bizjak-Schwarzbartl, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61105 Ljubljana, Slovenija.

Etiologija SAT ni povsem jasna, povzročitelji naj bi bili virusi, saj se običajno pojavi sezonsko po virusnih okužbah dihalnih poti ali je povezan z epidemijo mumpsa, katerega virus so kultivirali tudi iz tkiva pri SAT.² Povezujejo ga tudi z drugimi virusnimi okužbami, kot z adenovirusi, virusi coxackie, virusi influence, infekcijske mononukleoze. V serumu bolnikov po prebolelem SAT so našli protitelesa proti virusom ECHO, adenovirusom, enterovirusom.^{3, 4} Za razvoj SAT je pomembna tudi celična imunost in genetska predispozicija. Našli so namreč pro-

titelesa proti elementom ščitničnega tkiva,⁵ vendar menijo, da je to reakcija na destrukcijo ščitnice⁶ in ne vzrok bolezni.

SAT je pogostejši pri ženskah kakor pri moških, okrog 80 % vseh SAT je v starosti od 40 do 50 let.

Bolezen se začne z nizko temperaturo in bolečinami v vratu v predelu ščitnice, le na eni strani. V 1/3 primerov se bolečina širi proti ušesu nasprotne strani, lahko pa se širi tudi proti mandibuli ali prsnemu košu. Bolniki čutijo pritisk v vratu in imajo težave pri požiranju. V začetni fazi so prisotni simptomi hipertiroidizma. Pri palpaciji najdemo trši predel ščitnice, ki je nejasno omejen in hudo boleč. Oteklina je običajno enostranska, koža nad njo ni pordelela. V redkih primerih lahko poteka bolezen brez bolečin. V krvni sliki je vidna zvišana koncentracija ščitničnih hormonov in sedimentacija nad 50 mm/uro.

Aspiracijska biopsija (AB) - punkcija je precej boleča in je indicirana pri bolnikih, pri katerih z drugimi preiskavami SAT ne moremo zanesljivo potrditi in pri ponovitvi bolezni. Pri AB dobimo običajno skromen vzorec, ki je le v igli. Z analizo naših vzorcev smo želeli ugotoviti citomorfološke značilnosti SAT v vzorcih tankoigelnje AB iz ščitnice.

Material in metode

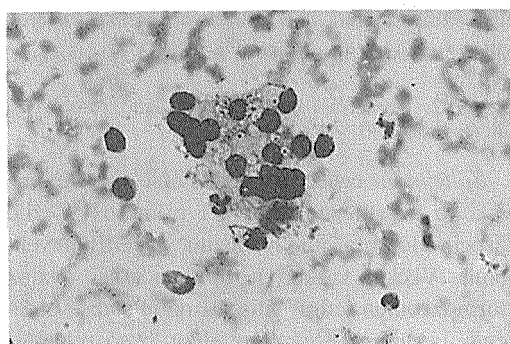
Ponovno smo pregledali citološke vzorce 41 bolnikov iz obdobja 1988-1992, ki so bili punktirani na Kliniki za nuklearno medicino in Onkološkem inštitutu v Ljubjani in primerni za analizo. V študiji je bilo 7 moških v starosti od 40 do 67 let (X 51 let) ter 34 žensk v starosti od 36 do 60 let (X 45,5 let). AB je bila narejena z iglo zunanjega premera 0,7-0,8 mm in dolžine 3,5-5 cm ter z 10 ali 20 ccm brizgalko, bodisi pod kontrolo, bodisi brez kontrole ultrazvoka. Vse preparate, ki so bili obarvani po Giemsu, smo ponovno v celoti pregledali pri 100-kratni povečavi ter podrobno pri 400-kratni povečavi. Analizirali smo prisotnost tirocitov, foliklov, histiocitov, epiteloidnih celic, večjedrnih velikank, limfocitov, plazmatk, granulocitov, fibroblastov, fibrocitov, vezivne strome, koloida in

nekroze. Prisotnost posameznih celic smo ocenili od 1-3 (1 – posamezne, 2 – številne, 3 zelo številne).

Rezultati

Zelo bogat celični vzorec je prisoten pri 32 primerih, srednje bogat v 5 in reven pri 4 bolnikih.

V vseh vzorcih so prisotni tirociti, histiociti in epiteloidne celice. Večjedrne velikanke so pri 39/41, fibroblasti 38/41, koloid in nekroza v 36/41, ter fibrociti v 34/41 primerov.



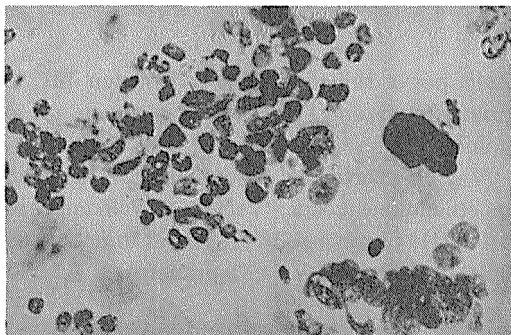
Slika 1. Skupina tirocitov s svetlo citoplazmo, v kateri vidimo vakuole in drobna temna zrnca. Giemsa, obj. 40x.

Figure 1. A group of thyrocytes with clear cytoplasm containing vacuoles and fine dark granules. Giemsa, obj. x40.

Tirociti (slika 1) so zelo številni v 27, številni v 10 in posamezni pri 4 primerih. Folikle tvorijo le v 7/41 primerov. Tirociti imajo drobna, unimorfna jedra, ki so pretežno okrogla, le tirociti, ki ležijo v skupinah, imajo nepravilno najedena jedra in obilno svetlo citoplazmo, v kateri vidimo drobna temno modra zrnca in številne male vakuole. Atipični tirociti z večjimi, nepravilno oblikovanimi jedri so le v 3/41 primerov.

Histiociti (slika 2) so zelo številni v 15 (od tega so v treh primerih prevladujoče celice), številni v 20 in posamezni v 6/41 primerov. Ležijo disociirano, pa tudi v skupinah. Jedra so okrogla, ovalna, normokromna, z drobno grudasto strukturo kromatina ter obilno, blede bazofilno citoplazmo, ki je pri nekaterih histio-

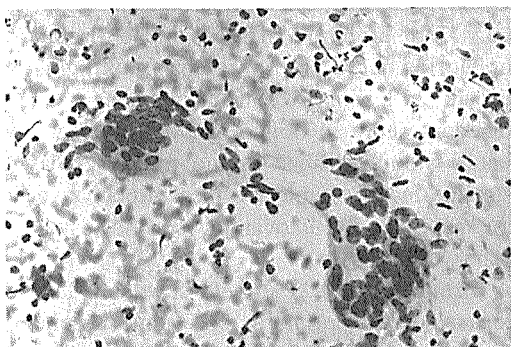
citih jasno omejena, pri drugih pa nejasno prehaja v okolico. V posameznih je vidna vakuolizacija citoplazme.



Slika 2. Številni histiociti (1) in koloid (2). Giemsa, obj. 40x.

Figure 2. Numerous histiocytes (1) and colloid (2). Giemsa, obj. x40.

Epiteloidne celice so zelo številne v 2, številne v 12 in posamezne pri 27/41 primerov. Ležijo disociirano, običajno v bližini večjedrnih velikank. Večkrat vidimo le njihova gola, ovalna normokromna jedra, citoplazma je slabše omejena. *Večjedrne velikanke* (slika 3) so zelo številne v 16, številne v 10 in posamezne pri 13/41 primerov. Pogosto imajo 50 in več jeder, okroglih in ovalnih oblik, ki so normo- in hipokromne, s slabše vidnimi nukleoli. Ležijo v skupni citoplazmi, ki je nejasno omejena. Jedra se ponekod prekrivajo in locirajo na en pol celice. Najdemo tudi fragmente velikank.



Slika 3. Večjedrni velikanki (1), epiteloidne celice (2), gola jedra tirocitov (3), granulociti (4). Giemsa, obj. 20x.

Figure 3. Multinucleated giant cell (1), epitheloid cells (2), naked nuclei of thryocytes (3) and granulocytes (4). Giemsa, obj. x20.

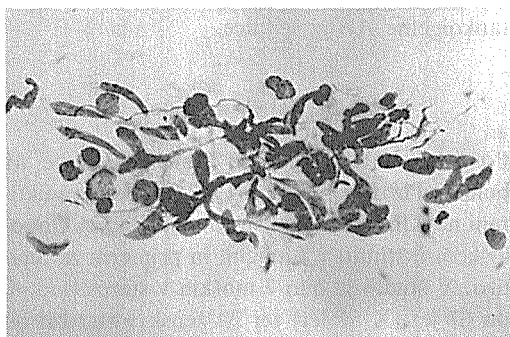
Fibroblasti so številni v 8 ter posamezni v 30 primerih. *Fibrociti* so številni v 5 in posamezni v 29 primerih. V ostalih primerih jih ni. Jedra fibroblastov in fibrocitov so vretenasta, pri fibroblastih nekoliko večja s slabše vidnim nukleolom. Pri obeh je citoplazma blede bazofilna z vidnimi citoplazmatskimi podaljški. Ležijo disociirano med drugimi celicami, redko pa jih najdemo v skupinah.

Limfociti so številni le v 3 primerih, medtem ko posamezne najdemo v 29 primerih. Ležijo disociirano in jih je težko ločiti od golih jeder tirocitov. Prisotni so zreli limfociti, zelo redko pa najdemo posamezne centroblaste in centroците.

Posamezne *plazmatke* so le v 5 primerih.

Nevtrofilni granulociti so številni v 1 in posamezni v 15 primerih. V ostalih primerih jih ni.

Vezivna stroma (slika 4) je pogosta. Številni skupki strome so v 6, posamezni pa v 25 primerih. V citoloških vzorcih jo vidimo kot eozinofilno obarvano maso, v kateri so vpeti posamezni fibroblasti in fibrociti ali posamezna gola jedra.



Slika 4. Vezivna stroma. Giemsa, obj. 40x.

Figure 4. Connective tissue stroma. Giemsa, obj. x40.

Koloid je prisoten pri 36/41 primerov. Zelo številna jezerca bazofilno obarvane, homogene, brezcelične mase (koloid) najdemo v 8, številna v 18 in posamezna v 10 primerih.

Nekroza je pogosta in vsebuje ostanke celic. Zelo veliko nekrotičnih delcev je v 1, veliko v 5 in malo v 29 primerih (tabela 1).

Tabela 1. Citomorfološka slika subakutnega tiroiditisa; 41 primerov.
Table 1. Cytomorphologic pattern of subacute thyroiditis; 41 cases.

celice cells	število frequency			
	3 zelo številne very numerous	2 številne numerous	1 posamezne individual	0 nič none
tirociti thyrocytes	27	10	4	–
histiociti histiocytes	15	20	6	–
večjedrne velikanke multinucleated giant cells	16	10	13	2
epiteloidne celice epitheloid cells	2	12	27	–
fibroblasti fibroblasts	–	8	30	3
fibrociti fibrocytes	–	5	29	7
limfociti lymphocytes	–	3	29	9
plazmatke plasma cells	–	–	5	36
granulociti granulocytes	–	1	15	25
vezivna stroma connective stroma	–	6	25	10
koloid colloid	8	18	10	5
nekroza necrosis	1	5	29	6

Razpravljanje

Čeprav je SAT relativno pogosta bolezen, se citologi z njim redkeje srečujemo, ker je običajno klinična slika tako izrazita, da jo dokaj zanesljivo lahko potrdimo z drugimi diagnostičnimi metodami kot so ultrazvok, scintigrafija in krvne preiskave. Punkcija v teh primerih ni indicirana, posebno še zato, ker je v teh primerih punkcija boleča. AB izvršimo torej le takrat, kadar z drugimi diagnostičnimi metodami nismo mogli postaviti diagnoze, in pa tedaj, kadar klinična slika simulira neoplazmo.⁷ Pri punkciji dobimo večinoma količinsko malo materiala in je zato potrebno z njim skrbno in hitro ravnati, da ne koagulira že v igli ali da se pri razmazu celice mehansko ne poškodujejo preveč. Citomorfološka slika je v naših vzorcih podobna kakor jo opisujejo Orell s sod.,⁷ Galvan,⁸ Droese in Burt,⁹ vendar pa v literaturi ni veliko podatkov o kvantitativni analizi citoloških vzorcev pri SAT.

Citološka slika je značilna za SAT, če so prisotni disociirani tirociti, številni histiociti in

večjedrne velikanke, epiteloidne celice, fibroblasti, fibrociti, koloid in nekroza. Pri vseh primerih ne najdemo vseh naštetih elementov, pa tudi sicer v enih prevladujejo eni, v drugih drugi, zato je v posameznih primerih težja zanesljiva citološka diagnoza.

Tirociti, ki so v manjših skupinah, imajo običajno dokaj obilno citoplazmo, v kateri vidimo drobne temno modro obarvane granule, ki so bodisi lipofuscin, ki se v preparatih, obarvanih po metodi Papanicolaoua obarva zlatorumeno, bodisi delci lisosomov in niso specifični za SAT. Lahko jih najdemo tudi pri strumi in v povezavi z neoplazmo. Pri vseh primerih najdemo gola jedra, ki jih samo morfološko zelo težko ločimo med tirociti in limfociti. Ozek rob svetle citoplazme, ki je značilen za limfocite, ni vedno viden. Jedra limfocitov običajno nekoliko variirajo po obliki in velikosti, so hiperkromna, jedra tirocitov pa so rahlo ovalna, unimorfna. Ker morfološka diferenciacija ni zanesljiva, bi bilo potrebno za zanesljivejšo ugotovitev števila limfocitov uporabiti imunološke metode, s katerimi bi lahko razlikovali ti

dve vrsti celic v citološkem vzorcu. To je pomembno v primerih, kadar pride v poštev diferencialno diagnostično Hashimotov tiroiditis, pri katerem poleg zrelih limfocitov najdemo tudi centroblaste in centrocite,⁹ tako da je citološki vzorec podoben vzorcu iz bezgavk. Večjedrne velikanke lahko najdemo prav tako pri obeh boleznih, vendar pa so pri SAT številne in imajo več jeder, medtem ko so pri Hashimotovem tiroiditisu le posamezne in z manj jedri.¹⁰ Pri treh bolnikih, pri katerih so v citološkem vzorcu prevladovali številni histiociti, je v klinični sliki šlo za poslabšanje bolezni, ki je že trajala od 1 do 3 mesece in je bila ultrazvočno vidna izrazito hipoehogena spremenjena ščitnica. Z dobrim poznavanjem citomorfoloških karakteristik SAT lahko v primernih vzorcih tan-koigelne AB postavimo mikroskopsko diagnozo SAT.

Literatura

1. Singer PA. Thyroiditis: acute, subacute, and chronic. *Med Clin N Amer* 1991; **75**: 61-77.
2. Eylan E, Zmucky R, Sheba C. Mumps virus and subacute thyroiditis. Evidence of a casual association. *Lancet* 1967; **1**: 1062-3.
3. Volpe R, Row WW, Erzin C. Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; **27**: 1275-84.
4. Karlsson FA, Totterman TH, Jansson R. Subacute thyroiditis: activated HLA-DR and interferon-gamma, expressing T cytotoxic/suppressor cells in thyroid tissue and peripheral blood. *Clin Endocrinol* 1986; **25**: 487-93.
5. Wall JR, Strackosch CR, Bandy P et al. Nature of thyrotropin displacement activity in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; **54**: 349-53.
6. Woolf PD. Thyroiditis. In: Falk SA ed. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990: 307-20.
7. Orell SR, Sterrett GF, Walters M N-I, Whitaker D. *Manual and atlas of fine needle aspiration cytology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992.
8. Galvan G. *Punktion und Zytologie der Struma: eine Anleitung für die Praxis*. Salzburg: SANABO, 1983.
9. Droese M, Burt A. *Cytological aspiration biopsy of the thyroid gland*. Stuttgart: F.K.Schattauer Verlag, 1980.
10. Leung AKC, Hegde K. Hashimoto's thyroiditis simulating De Quervain's thyroiditis. *J Adolesc Health Care* 1988; **9**: 434-5.

Aspiracijska biopsija v diagnostiki bolezni ščitnice

Aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid lesions

Marija Us-Krašovec in Marija Auersperg

Onkološki inštitut, Ljubljana

V sodobni diagnostiki bolezni ščitnice uporabljamo laboratorijske teste, scintigrafijo, ultrazvok ter aspiracijsko in kirurško biopsijo. Aspiracijska biopsija je varna, hitra in zanesljiva metoda, ki posreduje najbolj specifične podatke o patološkem procesu. Zato jo mnogi tirologi uporabljajo kot prvo v diagnostičnem postopku patoloških procesov v ščitnici.

Ključne besede: ščitnica, diferencialna diagnoza, aspiracijska biopsija

Different laboratory tests, scintigraphy, ultrasonography, fine needle aspiration biopsy and surgical biopsy are used in preoperative diagnostic procedure of thyroid lesions. Fine needle aspiration biopsy is a safe, quick and accurate method which can provide the most specific information on the thyroid lesion. Therefore it is recommended as the first step in the evaluation of nodular thyroid disease.

Key words: thyroid gland, differential diagnosis, fine needle aspiration biopsy

Uvod

Patoloških procesov v ščitnici je veliko, etiopatogenetsko so različni in povzročajo difuzno ali nodozno povečanje žleze. Nodozne spremembe so multiple ali solitarne. V multinodozni strumi je lahko "dominanten" nodus, ki se strukturno in funkcijsko loči od ostalega dela strume. V onkologiji so pomembne predvsem nodozne spremembe, ker so skupni klinični znak neneoplastičnih, benignih neoplastičnih in malignih neoplastičnih procesov. Neoplastični procesi v difuzno povečani ščitnici so manj pogosti.

Prevalenca klinično vidnih nodoznih sprememb je po podatkih v literaturi zelo različna. Domnevajo, da sta za te razlike najpomembnejša dejavnika geografsko področje raziskav in segment populacije, ki ga je raziskava zajela. V ZDA ima nodozne spremembe 4-7 % vseh prebivalcev, v krajih s pomanjkanjem joda pa

po nekaterih analizah celo 80 %. Pogostnost nodoznih sprememb narašča linearno s starostjo. V Zahodni Nemčiji je imelo nodozne spremembe v ščitnici 15 % nabornikov. Pri prebivalcih ZDA, starih nad 50 let, so jih odkrili z ultrazvočnimi in avtoptičnimi raziskavami v več kot 50 %.¹⁻³

Nodozne spremembe so večinoma benigne. Maligni tumorji so bolj pogosti v solitarnih nodusih kot pa v multinodozni strumi, kjer so predvsem v dominantnem nodusu. Med neizbrano populacijo z nodusom v ščitnici najdemo okoli 5 % karcinoma, v skupini z večjim tveganjem pa med 10-30 %, pri otrocih celo do 70 %. V predelih, kjer primanjkuje joda, je med solitarnimi nodusi 1-3 % karcinoma. Prevalenca benignih procesov v ščitnici v endemskem področju na Bavarskem je razvidna iz tabele 1. Ker je v teh predelih več solitarnih nodusov, je prevalenca karcinoma ščitnice višja kot v predelih z zadostno količino joda.³⁻⁸

Maligni tumorji ščitnice se razlikujejo po morfoloških karakteristikah in biološki naravi. Dife-

Tabela 1. Rezultati 46.873 aspiracijskih biopsij (AB) ščitnice v področju endemske golše na Bavarskem⁶.**Table 1.** The results of 46.873 aspiration biopsies (AB) of the thyroid gland in endemic goiter regions in Bavaria⁶.

	Število AB No. of AB	%
Benigni proces Benign process	39.092	83,4
Suspektni izvid Equivocal finding	1.483	3,2
Maligni tumor Malignant tumour	428	0,9
Ponovna AB Repeated AB	3.665	7,8
Neuspela AB Unsuccessful AB	2.205	4,7
Skupaj Total	46.873	100,0

rencirani karcinomi so manj agresivni. Če jih ugotovimo zgodaj, bomo bolnika tudi pozdravili. Rezultati zdravljenja v napredovalem stadiju bolezni so slabši. Najslabši so pri anaplastičnem karcinomu, ki se največkrat razvije iz diferenciranega karcinoma, če ga ne zdravimo pravočasno. Zato je pomembno, da iz množice bolnikov z nodusom v ščitnici izberemo hitro, zanesljivo in učinkovito tiste, ki jih moramo zdraviti operativno.

V sodobni diagnostiki bolezni ščitnice uporabljamo ob anamnezi in kliničnem pregledu s palpacijo še aspiracijsko biopsijo, ultrazvok (UZ), scintigrafijo, laboratorijske teste in kirurško biopsijo.

Med laboratorijskim testi so najbolj pomembni testi za določanje tumorskih označevalcev. Zvišani nivo kalcitonina v serumu je značilen za medularni karcinom. Zvišan nivo tiroglobulina najdemo pri diferenciranih, predvsem folikularnih karcinomih, vendar tudi pri benignih nodusih, strumah, tirotoksikozii in tiroiditisih.

S scintigrafsko preiskavo opredelimo funkcijsko aktivnost nodusa. Scintigrafsko "hladni" nodusi so v 15-20 % maligni, delež malignih tumorjev v vročih nodusih ali nodusih, ki so enako aktivni kot okolno normalno tkivo, je pod 10 %. V strumogenih področjih je incidenca karcinoma v vročih nodusih nižja - okoli 1 %^{4,9}

UZ dobro prikaže anatomijo ščitnice in okol-

nih struktur. Z UZ ugotovimo število in velikost nodusov. Pogosto, približno v 40 %, odkrijemo ob klinično solitarnem nodusu multinodozno strumo. UZ odkrije tudi zelo majhne, manj kot 1 cm velike noduse. Pogostost in klinični pomen tako majhnih nodusov še ni jasen. Solitarni nodusi so večinoma solidni, redkeje cistični ali mešane konzistence. Karcinom je najbolj pogost v solidnih nodusih - okoli 20 %, v mešanih jih najdemo v približno 12 %, najmanj pogosti pa so v cističnih nodusih - v 5-7 %. Ehostruktura sprememb v ščitnici je različna. Karcinomi so v glavnem, približno v 95 %, hipoehogeni, hipehogenih je 1-5 %. Benigni solitarni nodusi so prav tako večinoma hipoehogeni.¹⁰⁻¹²

Z laboratorijskimi testi, scintigrafsko in z UZ preiskavo ne moremo zanesljivo ločiti med benignimi in malignimi procesi v ščitnici. Če s scintigrafsko in UZ preiskavo odberemo bolnike za operacijo, bo delež benignih lezij visok, saj bomo operirali okoli 50 % bolnikov, ki bi jih lahko zdravili konservativno.¹³

Patološki proces natančno opredelimo samo z mikroskopsko preiskavo tkiva. Vendar bo, če bomo operirali vse bolnike z nodusom v ščitnici, med njimi okoli 90 % bolnikov z benignimi spremembami, od katerih mnogi ne potrebujejo operativnega zdravljenja.⁸ Namesto tkivnega vzorca lahko mikroskopsko pregledamo celični vzorec tumorja v ščitnici. Dobimo ga z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (AB). AB je enostaven in hiter poseg, opravimo ga v ambulanti, brez predhodne priprave bolnika in brez anestezije. Je varen in ga lahko brez škode za bolnika večkrat ponovimo.

Aspiracijska biopsija

V onkologiji uporabljamo AB v predoperativni diagnostiki vseh tumorjev. S citopatološko preiskavo celičnega vzorca lahko:

- 1) diferenciramo med benignim in malignim tumorjem,
- 2) opredelimo nekatere benigne procese,
- 3) opredelimo vrsto primarnega malignega tumorja,
- 4) po zdravljenju maligne bolezni ugotovimo ostanek ali ponovitev bolezni,

- 5) diagnosticiramo metastaze in
6) ocenjujemo učinek zdravljenja.

Ker je AB tehnično nezahtevna in neinvazivna metoda, je zlasti prikladna v diagnostiki bolezni ščitnice. Med patološkimi procesi lahko odbere tiste, ki ne potrebujejo operativnega zdravljenja. Poleg benignih procesov so to tudi maligni limfomi, ki jih zdravimo s kemoterapijo in obsevanjem. Diagnostičnega kirurškega posega se izogibamo tudi pri anaplastičnem karcinomu, ki ga pričnemo zdraviti takoj, ko napravimo diagnozo z AB. V nujnih primerih dobimo diagnozo v manj kot eni uri. Predoperativna diagnoza medularnega karcinoma omogoča, da še pred operacijo ugotovimo, ali ima bolnik še druge tumorje, znane spremljevalce bolezni, predvsem feokromocitom, ki ga moramo najprej zdraviti zaradi nevarnosti komplikacij. Pri folikularnih in papilarnih karcinomih s predoperativno morfološko diagnozo natančneje načrtujemo ustrezen operativni poseg.

Pri mikroskopski preiskavi vzorca aspiracijske biopsije so diagnostični kriteriji omejeni na celične detajle, odnose med celicami in eventualne druge celularne ali acelularne sestavine vzorca. Interpretacija biopsij patoloških procesov v ščitnici je eno od težjih področij kirurške patologije. Zato je umestno vprašanje o zanesljivosti mikroskopske preiskave vzorca AB, ki je oprta samo na celično morfologijo, brez možnosti ocene strukturne ureditve patološkega procesa in njegovega odnosa do okolnega normalnega tkiva.

V citodiagnostiki bolezni ščitnice sta v ospredju predvsem dva problema: interpretacija celičnega vzorca nekaterih lezij in odvzem vzorca.

Problem interpretacije je vezan na hiperplastične in neoplastične procese folikularnega epitelija in na lezije, grajene iz Huerthlejevih celic. S citopatološko preiskavo ni mogoče diferencirati adenoma folikularnih celic od dobro diferenciranega folikularnega karcinoma, včasih pa je diferencialno diagnostični problem tudi mikrofolikularna struma. Prav tako ni mogoče ločiti med adenomom in karcinomom Huerthlejevih celic. Citopatolog take vzorce opredeli kot folikularno neoplazmo ali neoplazmo Huerthlejevih celic, ne opredeli pa njihove na-

rave oz. postavi samo sum na maligni tumor. V rutinski diagnostiki je delež neopredeljenih ali suspektih vzorcev 10-30%. V skupini teh bolnikov ugotovimo s histopatološko preiskavo 10-50% karcinoma.¹⁴

S podobnim problemom se srečuje patolog ob interpretaciji zaledenelega reza. Tudi pri intraoperativni preiskavi je več kot 20% lezij, ki jih patolog ne more opredeliti in odloži diagnozo do preiskave definitivnega parafinskega reza. Zaradi nezanesljivosti ponekod v patologiji ščitnice opuščajo zaledeneli rez, drugi pa ga priporočajo v kombinaciji s predoperativno citopatološko preiskavo.¹⁵⁻¹⁸

Sodobne analitično-kvantitativne metode za sedaj niso dale novih diagnostičnih meril, ki bi bila pri folikularnih lezijah ščitnice uspešnejša od konvencionalne mikroskopske preiskave.^{19, 20}

Naslednji problem, ki omejuje diagnostično zanesljivost AB, je tehnične narave. Pri slepem odvzemu s tanko iglo, ki jo usmerjamo samo s palpacijo, se ne moremo izogniti nekrozi, cistično degeneriranim predelom, tarčno lezijo pa lahko v multinodozni ščitnici ali kadar je lezija majhna, zgrešimo. Delež neuspešnih AB je različno velik - 3-20% in ni odvisen samo od objektivnih dejavnikov, kot so velikost tumorja, vrsta patološkega procesa, anatomske posebnosti vratu in ščitnice, itd., temveč precej tudi od izkušenosti izvajalca AB. Tabeli 2 in 3 nazorno kažeta, kako je uspeh AB odvisen od izkušenosti izvajalca. Vendar ima vsak, še tako izkušen izvajalec, neuspele AB. Delež takih biopsij zmanjšamo, če jih ponovimo, posebno še, če jih ponovimo pod kontrolo UZ, čeprav,

Tabela 2. Vpliv izvajalca na rezultat aspiracijske biopsije.²¹

Table 2. AB results with respect to the performer.

	Število AB No. of AB	Neuspele AB Unsuccessful AB
Splošni zdravnik General practitioner	213	32,4
Klinični zdravnik Clinician	287	15,0
Citopatolog Cytopathologist	295	6,4

Tabela 3. Delež adekvatnega vzorca pri 789 lastnih primerih aspiracijske biopsije ščitnice v letih 1972–1978.

Table 3. Proportion of adequate samples in 789 AB of the thyroid performed from 1972 do 1978 (in our institution).

Leto	Število bolnikov	Adekvatni vzorec (%)
Year	No of pts	Adequate sample %
1972	76	65,8
1973	115	76,5
1974	66	78,8
1975	118	79,7
1976	112	86,6
1977	145	86,1
1978	157	82,8
Skupaj	789	80,2
Total		

kot kaže tabela 4, se tudi s tem ne izognemo povsem praznim punkcijam.^{10, 21}

O diagnostični zanesljivosti citopatološke

preiskave pri tumorjih ščitnice so bile opravljene številne študije, ki so pokazale dokaj različne rezultate. V novejših analizah je večinoma več kot 90 % zanesljivih. Napačno negativni in napačno pozitivni rezultati so izjeme, napovedna veljavnost pozitivnega pa tu tudi negativnega izvida je med 96-100 %²²⁻²⁷ (tabela 5).

Analize diagnostične zanesljivosti so bile

Tabela 4. Delež uspešnih običajnih in ultrazvočno vodnih aspiracijskih biopsij.¹⁰

Table 4. Proportion of successful standard and US-guided AB.¹⁰

Tumor v cm	Število primerov	Običajna AB %	UZ vodena AB %
Tumor size in cm	No. of cases	Standard AB %	US-guided AB %
2 cm	21	86,0	91,0
1,5–2 cm	29	76,0	93,0
1,0–1,5 cm	15	73,0	93,0
1 cm	7	–	91,0

Tabela 5. Ocena vrednosti citopatoloških preiskav patoloških procesov v ščitnici.

Table 5. Evaluation of cytopathologic examinations of thyroid lesions.

Avtor Author	Leto Year	Občutljivost Sensitivity %	Specifičnost Specificity %	Natančnost Accuracy %	Napovedna veljavnost	
					pozitivna positive %	negativna negative %
Us-Krašovec (neobjavljeno)	1986	96,5	97,3	97,0	97,0	97,0
Us-Krašovec (unpublished)						
Anderson (22)	1987	93,7	99,4	98,4	96,7	98,1
Anderson (22)						
Harach (23)	1989	75,0	99,0	99,1	96,2	100,0
Harach (23)						
Altavilla in sod. (24)	1990	71,4	100,0	95,0	100,0	95,0
Altavilla et al. (24)						
Klemi in sod. (25)	1990	55,0	100,0	95,0	100,0	95,0
Klemi et al. (25)						
La Rosa in sod. (26)	1991	97,8	97,7	97,7	96,2	100,0
La Rosa et al. (26)						
Bisi in sod. (27)	1992	95,0	100,0	97,2	–	–
Bisi et al. (27)						

$$\text{natančnost} = \frac{PP + PN}{PP + PN + NP + NN}$$

$$\text{specifičnost} = \frac{PN}{PN + NP}$$

$$\text{občutljivost} = \frac{PP}{PP + NN}$$

$$\text{negativna napovedna veljavnost} = \frac{PN}{PN + NN}$$

negative predictive value

$$\text{pozitivna napovedna veljavnost} = \frac{PP}{PP + NP}$$

positive predictive value

Legenda:	PP = pravilno pozitivna diagnoza
Legend:	PP = true positive diagnosis
	PN = pravilno negativna diagnoza
	PN = true negative diagnosis
	NP = napačno pozitivna diagnoza
	NP = false positive diagnosis
	NN = napačno negativna diagnoza
	NN = false negative diagnosis

opravljene večinoma v skupini bolnikov, ki so bili operirani. Podatkov o rezultatu daljšega spremljanja nodoznih strum, ki niso bile operirane na osnovi negativnega citološkega izvida, je zelo malo. Vendar tudi te potrjujejo diagnostično zanesljivost citopatološke preiskave v tej skupini, saj so le pri 0,7% ugotovili karcinom v času večletne kontrole.²⁸

Diagnostična zanesljivost je precej odvisna od izkušenosti citopatologa, poznavanja patologije tega področja, od sodelovanja s klinikom in drugimi strokovnjaki za bolezni ščitnice.

Kljub tehničnim in diagnostičnim omejitvam posreduje aspiracijska biopsija v predoperativni diagnostični obdelavi bolnikov z nodoznimi spremembami najbolj specifične podatke. Zato je po mnenju mnogih tirologov diagnostika teh sprememb najbolj racionalna, če uporabimo AB v predoperativnem postopku kot prvo metodo.^{3, 4, 7, 27, 29-31} Na kliniki Mayo so ugotovili, da so z uporabo AB zmanjšali odstotek operacij ščitnice od 67% na 43%, ob tem pa se je delež karcinoma zvišal od 14% na 27%.

O podobnem vplivu AB na zmanjšanje števila operiranih bolnikov, povečanem deležu karcinoma med operiranimi nodusi ter o večjem številu primerov zgodnjega stadija bolezni poročajo tudi iz drugih ustanov.^{3, 29}

Zaradi boljše selekcije so se stroški zdravljenja bolnikov s solitarnim nodusom na kliniki Mayo znižali za 25%. Po ocenah Schenka porabijo v endemskem področju za diagnozo enega karcinoma ščitnice, če operirajo vse hladne noduse, 371.000 DM in 21.000 DM, če operirajo samo bolnike s pozitivnim in suspektnim citopatološkim izvidom.^{14, 32}

Sodobno zdravljenje je vse bolj agresivno in drago. Zato moramo med diagnostičnimi metodami izbrati tiste, ki nam ob najmanjši obreme-

nitvi bolnika in najmanjših stroških zagotovijo zanesljivo diagnozo.

Literatura

1. Silverberg E, Lubera JA. Cancer statistics, 1989. *Ca* 1989; **39**: 12.
2. Clark OH. The thyroid nodule: thyroid growth factors, signal transduction and oncogenes. In: 3rd International postgraduate course. Abstract book I. Salzburg, 1993.
3. Roher H, Goretzki PE. Management of goiter and thyroid nodules in an area of endemic goiter. *Endocr Surg* 1987; **67**: 233-49.
4. Ashcraft ML, van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981; **3**: 297-322.
5. Belfiore A, La Rosa GL, Ippolito O, Padova G, Sava L, Vigneri R. Frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in subject from an iodine deficient area. *Cancer* 1987; **60**: 3096-102.
6. Schenck U, Burger G, Jutting U, Schenck UB. Visual and cytometrical analysis of fine needle aspirates of breast, thyroid and prostate. *MD GBK* 1989; **55**: 89-93.
7. Mafec M, Capek U, Blend M, Renigers SA, Friedman M, Belmont H. Modern methodologies of differentiating thyroid masses. *Semin Surg Oncol* 1991; **7**: 67-75.
8. Dorsch TR. Evaluation of thyroid nodules. *Semin Surg Oncol* 1991; **7**: 64-6.
9. Rieger R, Pimpl W, Money S, Rettinbacher L, Galvan G. Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. *Surgery* 1989; **106**: 6-10.
10. Wiedermann W, Wurster K, Strohm Ch. Ultraschallgezielte Feinnadelpunktion der Schilddrüse. *Radiologie* 1989; **29**: 109-18.
11. Schmid L, Martin GW, Schenk U. Struma maligna. Früherkennung und Nachsorge. *GBK Fortbildung Aktuell* 1991; **58**: 21-4.

12. Rojeski MT, Garib H. Nodular thyroid disease evaluation and management. *New Engl J Med* 1985; **313**: 428-36.
13. Kopald KH, Layfield LJ, Mohrmann R, Foshag LJ, Giuliano AE. Clarifying the role of fine-needle aspiration cytologic evaluation and frozen section examination in the operative management of thyroid cancer. *Arch Surg* 1989; **124**: 1201-5.
14. Gharib H, Goelner JR, Zinsweister AR, Grant CS, van Heerden JA. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: the problems of suspicious cytologic finding. *Ann Intern Med* 1984; **101**: 25-8.
15. Shaha A, Geeich L, Di Maio H, Jaffe BM. Accuracy and pitfalls of frozen section during surgery. *J Surg Oncol* 1990; **44**: 84-92.
16. Rosen Y, Rosenblatt P, Saltzman E. Intraoperative pathologic diagnosis of thyroid neoplasms. *Cancer* 1990; **66**: 2001-6.
17. Li Volsi VA. Pathology of thyroid disease. In: Falk SA ed. *Thyroid disease, endocrinology surgery, nuclear medicine, and radiotherapy*. Chapter 8. New York: Raven Press, 1990.
18. Layfield LJ, Mohrmann RL, Kopald KH, Giuliano AE. Use of aspiration cytology and frozen section examination for management of benign and malignant thyroid nodules. *Cancer* 1991; **68**: 130-4.
19. Galera-Davidson H, Bibbo M, Bartels PH, Dytch HE, Gonzales-Campora R, Sanchez F, Wied GL. Differential diagnosis between follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid by marker features. *Analyt Quant Cytol Histol* 1986; **8**: 195-209.
20. Kashyap V, Kaushik N, Bhambhani S, Das DK, Luthra UK. Supportive role of image analysis and DNA ploidy pattern in the diagnosis of thyroid tumors. *Diagn Cytopathol* 1992; **8**: 228-30.
21. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Cancer* 1989; **63**: 718-25.
22. Anderson JB, Webb AJ. Fine-needle aspiration biopsy and the diagnosis of thyroid cancer. *Br J Surg* 1987; **74**: 292-6.
23. Harach RH. Usefulness of fine needle aspiration of the thyroid in an endemic region goiter. *Acta Cytol* 1989; **33**: 31-5.
24. Altavilla G, Pascale M, Nenci I. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland diseases. *Acta Cytol* 1990; **34**: 251-6.
25. Klemi PJ, Joensuu H, Nylamo E. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Acta Cytol* 1991; **35**: 434-8.
26. La Rosa GL, Belfiore A, Guiffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G, Vigneri R. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer* 1991; **67**: 2137-41.
27. Bisi H, Asato de Camargo RY, Filho AL. Role of fine-needle aspiration cytology in the management of thyroid nodules: review of experience with 1925 cases. *Diagn Cytopathol* 1992; **8**: 504-10.
28. Frable WJ. The treatment of thyroid cancer: the role of fineneedle aspiration cytology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; **112**: 1200-3.
28. Grant CS, Hay ID, Gough IR, McCarty PM, Goellner JR. Longterm follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnosis. *Surgery* 1989; **106**: 980-6.
29. Frable W. The treatment of thyroid cancer: the role of fineneedle aspiration cytology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; **112**: 1200-3.
30. Smed S, Lennquist S. The role of aspiration cytology in the management of thyroid nodules. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; **24**: 293-7.
31. Nguyen GK, Ginsberg J, Crockford PM. Fine-needle aspiration biopsy cytology of the thyroid: its value and limitation in the diagnosis and management of solitary thyroid nodules. *Pathol Annu* 1991; **26**: 63-91.
32. Schenk U. Cost-benefit-relation of fine needle aspiration cytology of the thyroid. *GBK Fortbildung Aktuell* 1992; **62**: 34-7.

Klasifikacija tiroidnih tumorjev

Classification of thyroid tumors

Rastko Golouh

Onkološki inštitut, Ljubljana

Članek prikazuje zadnjo verzijo klasifikacije tiroidnih tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije. Na kratko opiše probleme klasifikacije in našteje nekaj novih vrst tumorjem, ki jih niso mogli vključiti.

Ključne besede: ščitnica, tumorji, klasifikacija

The article introduces the revised WHO classification of thyroid tumors, giving a short account of the major problems concerned with classification itself as well as problems of different newly recognized pathologic entities that could not have been included in this version.

Key words: thyroid gland, tumors, classification

Eden od bistvenih pogojev za primerjalne študije rakavih bolezni je mednarodno sprejet sporazum o histoloških kriterijih za klasifikacijo različnih tipov malignomov. Še vedno se dogaja, da uporabljamo patologi različna imena za iste patološke entitete ali da poimenujemo z istim imenom tumorje različnih tipov. Zato je bilo razumljivo, da se je tudi Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) odločila, da bo skušala uskladiti nomenklaturu tumorskih bolezni ščitnice. Taka, mednarodno usklajena klasifikacija bo sprejemljiva za splošne zdravnike, kirurge, radiologe, kemoterapevte, patologe in statistike in bo omogočila zdravnikom in raziskovalcem na različnih delih sveta, da bodo na eni strani lažje sodelovali in na drugi strani lahko primerjali svoje rezultate.

Vsaka klasifikacija tumorjev je rezultat integriranja podatkov o arhitekturi in citologiji tumorjev na eni in idej o histogenezi, razvrščanju po stopnjah (gradiranju) in predvidenem biolo-

škem poteku posameznega tumorja na drugi strani. Klasifikacija je obenem odsev bolj in manj uravnoteženega kompromisa med "cepilci" (splitterji) in "združevalci" (lumperji) in med temi, ki jih zanimajo predvsem diagnostični problemi ter med onimi, ki mislijo bolj na histogenezo in na epidemiološko uporabo.

Pri tumorjih ščitnice smo uporabljali sprva klasifikacijo SZO, ki jo je pripravljala komite tiroidnih patologov med 1964 in 1972 in je bila objavljena 1974.¹ Zaradi novih spoznanj na tem področju so na sestanku v Zürichu leta 1986 pripravili predlog nove, revidirane klasifikacije, ki ga je nato SZO izdala dve leti kasneje.²

Na tabeli 1 vidimo razlike med obema klasifikacijama.

Vsaka klasifikacija je lahko le poenostavljen posnetek resničnosti, ki ga poznamo v obdobju, ko je klasifikacija postavljena. Sedanja shema SZO je odsev spoznanja, da so epiteljski ščitnični tumorji histogenetsko le iz dveh vrst celic - iz folikularnih in iz celic C. V nasprotju s tumorji celic C, kjer poznamo le en tumor z jasno diferenciacijo - medularni karcinom, je položaj pri tumorjih s folikularno diferenciacijo

Naslov avtorja: Prof. dr. Rastko Golouh, dr. med., Onkološki inštitut, Oddelek za patologijo, Zaloška 2, 61105 Ljubljana, Slovenija.

Tabela 1. Histološka klasifikacija ščitničnih tumorjev SZO**Table 1.** WHO histological classification of thyroid tumors

Edicija 1974 Edition 1974	Edicija 1988 Edition 1988
I. Epitelijski tumorji Epithelial tumors	I. Epitelijski tumorji Epithelial tumors
A. Benigni Benign	A. Benigni Benign
1. Folikularni adenom Follicular adenoma	1. Folikularni adenom Follicular adenoma
2. Drugi Others	2. Drugi Others
B. Maligni Malignant	B. Maligni Malignant
1. Folikularni karcinom Follicular carcinoma	1. Folikularni karcinom Follicular carcinoma
2. Papilarni karcinom Papillary carcinoma	2. Papilarni karcinom Papillary carcinoma
3. Ploščatocelični karcinom Squamous cell carcinoma	3. Medularni karcinom Medullary carcinoma
4. Nediferencirani (anaplastični) karcinom Undifferentiated (anaplastic) carcinoma	4. Nediferencirani (anaplastični) karcinom Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
a. Vretenastocelični tip Spindle cell type	5. Drugi Others
b. Gigantocelični tip Giant cell type	
c. Drobnocelični tip Small cell type	
5. Medularni karcinom Medullary carcinoma	
II. Neepitelijski tumorji Nonepithelial tumors	II. Neepitelijski tumorji Nonepithelial tumors
A. Benigni Benign	A. Benigni Benign
B. Maligni Malignant	B. Maligni Malignant
1. Fibrosarkom Fibrosarcoma	
2. Drugi Others	
III. Drugi tumorji Miscellaneous tumors	IV. Drugi tumorji Miscellaneous tumors
1. Karcinosarkom Carcinosarcoma	
2. Maligni hemangioendoteliom Malignant haemangioendotelioma	
3. Maligni limfomi Malignant lymphomas	III. Maligni limfomi Malignant lymphomas
4. Teratomi Teratomas	

Edicija 1974 Edition 1974	Edicija 1988 Edition 1988
IV. Sekundarni tumorji Secondary tumors	V. Sekundarni tumorji Secondary tumors
V. Neklasificirani tumorji Unclassified tumors	VI. Neklasificirani Unclassified tumors
VI. Tumorjem podobne lezije Tumor-like lesions	VII. Tumorjem podobne lezije Tumor-like lesions

bolj zapleten. Poglejmo si le nekatere težave pri uvrstitvi tumorjev ščitnice v jasne nozološke entitete.

Eden od večjih problemov je vezan na skupino papilarnih karcinomov. Diagnozo papilarnega karcinoma smo dali pri vsakem tumorju, ki je bil grajen v celoti ali vsaj delno iz papil. Danes menimo, da to ne velja več in da so za papilarni karcinom ščitnice diagnostične predvsem celične značilnosti (optično prazna jedra, prekrivanje jeder, zažeta jedra, psamomska telesca). Citološke značilnosti imajo torej pri tej vrsti tumorjev večjo diagnostično težo kot papile. Tako imamo papilarne karcinome z izključno folikularno diferenciacijo, kjer niti v primarnem tumorju niti v zasevkih ne moremo najti papil. Po drugi strani je spekter papilarnih karcinomov mnogo širši, kot bi lahko sodili po veljavni klasifikaciji, kjer imamo le eno kategorijo papilarnega karcinoma. Med papilarne karcinome sodijo poleg že omenjene folikularne variante še drugi tumorji, kot so na primer papilarni mikrokarcinom,³ inkapsulirani papilarni tip,⁴ inkapsulirani folikularni tip s sorodnimi lezijami,⁵ solidno/trabekularni tip,⁵ difuzno sklerozni tip,⁶ ter visoko celični in kolumnarno celični tip.⁷

Drugi razlog, da je shema SZO v resnici relativno poenostavljena, je v tem, da so lahko skoraj vse kategorije tumorjev - folikularnih, papilarnih in medularnih, prekrite ali težje spoznavne zaradi dodatnih fenotipskih značilnosti, ki se ne ozirajo na kategorije in so torej "transnozološke". Tumorske celice lahko postanejo v katerikoli skupini tumorjev onkocitne, svetle, ploščate ali mucinozne. Nekatere od teh sprememb so morda klinično pomembne.

Tretji razlog težav je v tem, da so lahko tumorji ščitnice v isti kategoriji dobro, zmerno

ali slabo diferencirani. Čim slabše je tumor diferenciran, toliko težje je ugotoviti smer diferenciacije in toliko težje ga je uvrstiti v folikularno ali papilarno skupino. Tudi to je eden od razlogov, da nekatere "transnozološke" skupine, kot na primer svetlocelične tumorje, obravnavamo posebej.

Meja med dobro diferenciranimi in anaplastičnimi karcinomi ni ostra. Tako je nastala posebna, vmesna kategorija inzularnega karcinoma,⁸ slabo diferenciranega tumorja, ki v klasifikaciji SZO ni omenjena. Poznamo primere, ko se lahko sicer tipični, dobro diferencirani papilarni ali folikularni karcinom spremeni med razvojem bolezni v prognostično slabši inzularni karcinom, ki nima več nobene od histoloških značilnosti papilarne ali folikularne diferenciacije.

Z imunohistokemičnimi preiskavami smo spoznali, da gre včasih lahko za večsmerno diferenciacijo tumorjev, saj poznamo mešane medularno-folikularne karcinome, pri katerih lahko odkrijemo kalcitonin in tiroglobulin v celicah istega tumorja.⁹

Nekateri tumorji niso omenjeni v zadnji klasifikaciji SZO zato, ker po mnenju avtorjev niso zadosti definirani kot posebna kategorija ali pa ker se pojavijo le redko – mucoepidermoidni karcinom,¹⁰ ali vretenastocelični karcinom z mucinoznimi cistami.¹¹ Podobno velja za drobnocelične nevroendokrine karcinome brez produkcije kalcitonina.

Omeniti pa je treba, da klasifikacija SZO ni učbenik ali referenčna zbirka, ampak poskus, ki skuša v prvi vrsti uveljaviti enotno terminologijo tumorjev.

Literatura

- Hedinger C, Sobin LH: Histological typing of thyroid tumours. No. 11 In: *International Histological Classification of Tumours*, Geneva, World Health Organization, 1974: 17-7.
- Hedinger C, Williams ED, Sobin LH: Histological typing of thyroid tumours. Second edition. No. 11. In: *International Histological Classification of Tumours*. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong: Springer-Verlag, World Health Organization, 1988: 16-6.
- Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J: Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985; **55**: 805-28.
- Evans HL: Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid. A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. *Am J Surg Pathol* 1987; **11**: 592-7.
- Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA: *Atlas of tumor pathology. Tumors of the thyroid gland*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1990; 105-9.
- Vickery AL, Jr, Carcangiu ML, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M: Papillary carcinoma. *Sem Diagn Pathol* 1985; **2**: 90-100.
- Hawk WA, Hazard JB: The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. Comparison with the photometric analysis by DNA and morphometric analysis. *Cleve Clin Q* 1976; **43**: 207-15.
- Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J: Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma". *Am J Surg Pathol* 1984; **8**: 655-68.
- Ljungberg O, Bondeson L, Bondeson AG: Differentiated thyroid carcinoma, intermediate type: A new tumor entity with features of follicular and parafollicular cell carcinoma. *Hum Pathol* 1984; **15**: 218-28.
- Mizukami Y, Matsubara F, Hashimoto T et al: Primary mucoepidermoid carcinoma in the thyroid gland: A case report including an ultrastructural and biochemical study. *Cancer* 1984; **53**: 1741-5.
- Harach HR, Day ES, Franssila KO: Thyroid spindle-cell tumor with mucous cysts. *Am J Surg Pathol* 1985; **9**: 525-30.

Natančnost intraoperativne patološke preiskave pri boleznih ščitnice

Accuracy of intraoperative pathological evaluation in diseases of the thyroid gland

Rastko Golouh, Marija Auersperg, Matej Bračko

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišča. V raziskavi so skušali ugotoviti delež različnih indikacij za intraoperativno preiskavo pri boleznih ščitnice, diagnostično vrednost te konzultacije in razloge za neskladnost med diagnozo na zmrzlih in na parafinskih preparatih.

Metode. Retrospektivno so analizirali 212 zaporednih primerov ščitničnih vzorcev, ki so jih obdelali v letih 1991 in 1992. Indikacije za zmrzli rez so razdelili v: 1) diagnozo neznanega procesa, 2) ugotavljanje radikalnosti posega, 3) rezidualnega tumorja, 4) vitalnega tkiva po predhodni terapiji in 5) identifikacijo neznanega tkiva. Rezultate intraoperativne preiskave v odnosu do končne diagnoze so klasificirali kot: 1) popolno neskladje, 2) neodločilno (nekonkluzivno) diagnozo, 3) skladnost glede na naravo procesa in 4) kot popolno skladnost.

Rezultati. Pri 213 bolnikih so opravili intraoperativno preiskavo – od tega za diagnozo procesa pri 211, pri dveh pa še za oceno resekcijskih robov, pri 55 za analizo regionalnih bezgavk, pri enem za odkrivanje rezidualnega tumorja in pri 17 za identifikacijo neznanega tkiva. Diagnostična natančnost je bila v prvem primeru 89%, v vseh ostalih pa 100%. Pri diagnozi neznanega procesa so imeli neskladje v 8%, diagnozo pa so odložili do parafinskih preparatov v 3%. V vsej seriji je bilo troje diagnoz napačno pozitivnih in 14 napačno negativnih.

Zaključki. Intraoperativna preiskava je pri boleznih ščitnice specifična, ne pa posebno občutljiva metoda. Avtorji se strinjajo, da je skladno z mnenji drugih največ problemov pri intraoperativni diagnozi folikularnih neoplazem, ugotovili pa so, da je mnogo težav tudi pri diagnozi folikularnih variant papilarnih karcinomov in pri odkrivanju karcinomov, ki so manjši kot 5 mm.

Ključne besede: ščitnica, patologija, zmrzla rezina

Background. The purpose of this study was to assess the indications for intraoperative consultation during thyroid surgery, the accuracy of frozen section (FS) diagnosis and the reasons for discrepancy between frozen and paraffin section diagnosis.

Methods. The authors have reviewed their own experience with frozen sections of 212 consecutive thyroid specimens during 1991 and 1992. Indications for performing the FS were classified as follows: 1) diagnosis of an unknown pathologic process, 2) determination of the adequacy of resection margins, 3) residual tumour, 4) determination of vital tumour tissue after previous non-surgical therapy, and 5) identification of the specimen. The FS and permanent section diagnoses were categorized as: 1) disagreement, 2) deferred diagnosis, 3) agreement with regard to pathologic process, and 5) complete agreement.

Results. In the series of 213 patients, 212 FS were performed for diagnosis of an unknown lesion, together with an additional 2 for determination of the adequacy of resection margins, 55 for assessment of the presence or absence of lymph node metastases, 1 for the presence of residual tumour, and 17 for identification of the specimen. The level of accuracy of the first category was found to be 89%, and of the others 100%. The discrepancy in FS performed for the unknown pathologic processes was in 8% and the diagnosis was deferred for paraffin sections in 3%. In the whole series, 3 false positive and 14 false negative FS diagnoses were found.

Conclusion. Intraoperative consultation by FS in thyroid gland processes was found to be a specific, but rather insensitive method. In accordance with published data, the authors have found that the main problem is represented by follicular neoplasm, but in addition to that they appreciated difficulties in detection of papillary carcinomas with a predominant follicular pattern and in identification of carcinomas smaller than 5 mm.

Key words: thyroid gland, pathology, frozen section

Uvod

Intraoperativno preiskavo indiciramo praviloma za hitro diagnozo patološkega procesa, če bo od te diagnoze odvisna odločitev kirurga o nadaljevanju in o končnem obsegu operacije. Pri boleznih ščitnice srečujemo ob tej dominantni indikaciji za zmrzli rez tudi nekatere druge razloge. V nasprotju z aspiracijsko biopsijo, ki je značilna predoperativna diagnostična metoda, uporabimo zmrzli rez šele potem, ko je bila indikacija za operacijo že postavljena in ko je bil sumljivi nodus ali del organa že reseciran.

Mnenja o diagnostični vrednosti in klinični uporabnosti intraoperativne preiskave ščitnice so deljena.^{1, 2, 3} Pri interpretaciji morfoloških sprememb pri zmrznjenih je znanih mnogo pasti.^{4, 5} Sem sodijo predvsem težave pri razlikovanju med benignimi in malignimi folikularnimi in Hürthlejevimi tumorji, saj sloni diagnoza v teh primerih bolj na posrednih znakih malignosti (kapsularna ali žilna invazija), kot pa na citoloških značilnostih tumorja. Prav pri folikularnih nodusih, kjer je predoperativna citološka diagnoza težka in so zato indikacije za intraoperativno preiskavo pogoste, in ker je to tumor, kjer se najpogosteje odloča o manjšem ali večjem obsegu operacije, so težave za patologe in kirurge največje. Položaj postane še težji, če sta si citološka in intraoperativna diagnoza nasprotni.

Namen naloge je bil pregledati naše izkušnje z intraoperativno diagnozo pri proliferativnih, benignih in malignih boleznih ščitnice, ugotoviti indikacije za preiskavo in razloge za neskladnost med diagnozo na zmrzlih in na trajnih preparatih.

Material in metode

V letih 1991 in 1992 smo sprejeli na oddelek za patologijo 322 zaporednih vzorcev operiranih ščitnic. Od tega je bilo 14 primerov konzultacij iz drugih ustanov (4%), v 96 primerih (30%) ni bilo zmrznjenec, pri preostalih 212 primerih (66%) pa je kirurg indiciral intraoperativno preiskavo. Vse vzorce iz te zadnje skupine, ki je osnova za našo analizo, so poslali iz kirurškega oddelka Onkološkega inštituta (107) ali

iz Klinike za torakalno kirurgijo Kliničnega centra (105). V seriji je bilo 171 žensk in 41 moških.

Patolog je najprej makroskopsko analiziral reseksijski vzorec in nato, glede na kirurgova vprašanja, odzvel koščke iz primernih mest za zmrzli rez in za druge preiskave. Tkivo smo zmrznili in rezali na kriomikrotomu (Cryocut E, Reichert-Jung) ter rezine obarvali po standardni hematoksilinsko-eozinski metodi. Zmrznjenec je analiziral dežurni patolog. V težkih primerih se je, še pred sporočilom diagnoze v operacijsko dvorano, posvetoval z drugimi patologi oddelka.

Indikacije za intraoperativno konzultacijo smo razdelili v več skupin: 1) diagnoza neznanega patološkega procesa, 2) določanje radikalnosti resekcije, 3) ugotavljanje limfogenih zasevkov v bezgavkah, 4) ugotavljanje rezidualnega ali recidivnega tumorja po predhodnih operacijah, 5) ugotavljanje vitalnega tumorskega tkiva po predhodni kemoterapiji in/ali radioterapiji, in 6) identifikacija neznanega tkiva.

Potem, ko smo primerjali intraoperativne in definitivne diagnoze, smo stopnjo skladnosti med obema diagnozama razdelili v naslednje kategorije:

- 1) popolna neskladnost med obema diagnozama,
- 2) neodločilna diagnoza zmrznjenca (diagnoza preložena na parafinske reze),
- 3) skladnost glede na naravo patološkega procesa in
- 4) popolna skladnost obeh diagnoz.

Rezultati

Pri 212 bolnikih (66%) s patološkimi procesi v ščitnici smo opravili intraoperativno patološko preiskavo. Indikacije za intraoperativno konzultacijo so med različnimi kirurgi in med obema ustanovama precej variirale, saj smo imeli v seriji 5 primerov difuzne hiperplazije, 1 primer Hashimotovega tiroiditisa, 106 nodularnih golš, 34 benignih in 66 malignih tumorjev (tabela 1).

Iz tabele 2 lahko ugotovimo delež različnih indikacij za intraoperativno diagnozo in korela-

Tabela 1. Definitivne diagnoze 212 lezij ščitnice z zmrzlimi rezi.**Table 1.** 212 thyroid gland lesions with frozen sections by permanent section diagnosis.

Diagnoza po permanentnih rezih Permanent section diagnosis	Število primerov No of cases
Difuzna hiperplazija Diffuse hyperplasia	5
Hashimotov tiroiditis Hashimoto's thyroiditis	1
Nodozna struma Nodular goiter	106
Benigni tumorji Benign tumors	
Folikularni adenom Follicular adenoma	25
Adenom Hürthlejevih celic Hürthle cell adenoma	9
Maligni tumorji Malignant tumors	
Papilarni karcinom Papillary carcinoma	50
Folikularni karcinom Follicular carcinoma	5
Karcinom Hürthlejevih celic Hürthle cell carcinoma	6
Medularni karcinom Medullary carcinoma	3
Anaplastični karcinom Anaplastic carcinoma	2

cije med diagnozo po zmrzlih in po trajnih rezinah. Ker je postavil kirurg med operacijo enega bolnika včasih več različnih vprašanj, smo napravili v takih primerih med enim posegom tudi več preiskav (štirikrat celo po pet različnih vzorcev). Zato skupno število intraoperativnih pregledov ($n = 286$) presega skupno število bolnikov (212). V dveh primerih smo analizirali resekcijske robove, v 55 smo ugotavljali zasevke v bezgavkah, pri enem primeru rezidualni tumor, v 17 primerih pa smo ugotavljali vrsto poslanega tkiva (najpogosteje segmente paratiroidne žleze pred reimplantacijo, ščitnico, timus, bezgavke). Skladnost med obema diagnozama je bila pri vseh 75 primerih popolna.

Pri 211 bolnikih smo skušali z zmrzlim rezom ugotoviti naravo bolezni. Rezultati intraoperativne metode so pri tej podskupini slabši. Neskladnost med obema diagnozama smo ugotovili v 17 primerih, diagnozo smo preložili na kasneje v 7 primerih, pri 7 bolnikih smo pravilno napovedali naravo bolezni, vendar je nismo natančneje opredelili, pri 180 bolnikih (86 %) pa sta se diagnozi pri obeh metodah skladali.

Delež popolne skladnosti med obema metodama je bil odvisen od vrste bolezni v ščitnici

Tabela 2. Primerjava intraoperativnih in končnih diagnoz glede na indikacije za intraoperativno konzultacijo.**Table 2.** Correlation between frozen and permanent section diagnosis in relation to indications for intraoperative consultation.

Indikacija Indication	Skupaj Total	Neskladnost Disagreement	Preložena diagnoza Deferred diagnosis	Skladnost Agreement	Popolna skladnost Complete agreement
Diagnoza Diagnosis	211	17	7	7	180
Robovi Margins	2				2
Bezgavke Lymph nodes	55				55
Rezidualni tumor Residual tumor	1				1
Vitalnost tumorja Tumor viability	0				
Identifikacija vzorca Specimen identification	17				17
Skupaj Total	286	17	7	7	255
Odstotek Percent	100	6	2	2	90

(tabela 3). Največjo skladnost smo dosegli pri neneoplastičnih procesih (97%), nekoliko manj pri benignih tumorjih (91%) in najmanj pri malignomih (62%). Podobno odvisnost od vrste bolezni lahko ugotovimo tudi za druge kategorije - za neskladje med diagnozama, za preložene diagnoze in za pravo ugotovitev biološke narave patološkega procesa.

Pri naši seriji 212 bolnikov smo dali v 17 primerih napačno diagnozo neznanega patološkega procesa (tabela 4). V treh primerih je bila diagnoza napačno pozitivna (1%), v 14 pa napačno negativna (7%). Najpogosteje smo se zmotili pri papilarnem karcinomu (10/50 primerov), redkeje pri folikularnem karcinomu (4/10), nodularni strumi (2/107) in pri folikularnem adenomu (1/75).

Razpravljanje

Pri zdravljenju tiroidnih nodusov bi bilo idealno, če bi lahko zanesljivo diagnosticirali vsak primer karcinoma in pri takem bolniku končali

kirurško zdravljenje z eno samo operacijo in se ob tem izognili preobsežnim operacijam pri bolnikih z benignimi nodusi.⁶

Zanesljivost intraoperativne konzultacije je v naši obdelavi variirala glede na vrsto procesa in glede na indikacijo za zmrznjenec.

Ugotovili smo, da je intraoperativna patološka preiskava natančna in zanesljiva metoda za hitro ugotavljanje zadostnosti resekcije in rezidualnega tumorskega tkiva, za določanje metastaz v regionalnih bezgavkah in za identifikacijo neznanega tkiva v področju vratu. Zanesljivost je bila 100% v vseh 75 primerih. Zanimivo je, da kljub samo delni karcinomski infiltraciji, pri ugotavljanju zasevkov v bezgavkah, nismo imeli napačno negativnega primera.

V obravnavani seriji bolnikov nismo imeli primerov, kjer bi kirurg indiciral intraoperativno preiskavo samo zato, da bi ugotovil, ali je tumorsko tkivo vitalno ali ne. Vprašanja o vitalnosti so bila nekoliko pogostnejša v prejšnjih letih, ko smo še operirali bolnike z anaplastičnim karcinomom in je bilo važno, ali je

Tabela 3. Korelacija med intraoperativno in definitivno diagnozo glede na naravo ščitnične lezije.

Table 3. Correlation between frozen and permanent section diagnosis in relation to the nature of the lesion.

Narava lezije Nature of the lesion	Število No	Neskladnost Disagreement	Preložena diagnoza Deferred diagnosis	Skladnost Agreement	Popolna skladnost Complete agreement
Neneoplastične Non-neoplastic	112	2 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	109 (97%)
Benigne Benign	34	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	31 (91%)
Maligne Malignant	65	14 (21%)	6 (9%)	5 (8%)	40 (62%)

Tabela 4. Neskladne intraoperativne in končne diagnoze.

Table 4. Disagreement between frozen and permanent section diagnosis.

Končne diagnoze Permanent section diagnosis	Štev. No.	Napačno pozitivne False positive	Napačno negativne False negative
Nodozna struma Nodular goiter	107	2	–
Folikularni adenom Follicular adenoma	25	1	–
Papilarni karcinom Papillary carcinoma	50	–	10
Folikularni karcinom Follicular carcinoma	10	–	4
Vse All	192	3	14

incizijski vzorec reprezentativen za histološko diagnozo. Podobno se je dogajalo tudi pri primerih s sumom na maligni limfom. Dogodi se, da kirurga zanima vitalnost tkiva po predhodni kemoterapiji in/ali radioterapiji. V takih primerih odloži patolog ocenjevanje obsega nekroz na kasnejše parafinske reze, ko lahko analizira ves tumor in ne samo njegovega segmenta.

Pri večjih serijah, ki obravnavajo kirurško patologijo ščitnice, variira splošna natančnost intraoperativne patološke konzultacije od 88,3%⁵ do 99%^{7,8}. Naše izkušnje so podobne, saj je bila v tem območju ne samo splošna natančnost (92%), ampak celo natančnost pri intraoperativni diagnozi neznanega patološkega procesa (89%). Povsem natančno diagnozo smo dali v 86% primerov. Natančnost se je spreminjala glede na naravo bolezni. Pri neneoplastičnih boleznih je bilo skladje 98%, pri benignih 94%, pri malignih tumorjih pa le še 71%. Pri 65 primerih malignih tumorjev, ki so biološko in diagnostično najpomembnejši, smo imeli popolno skladje v 62%, patološki proces smo opredelili pravilno v dodatnih 8%, diagnozo smo preložili v 9%, bolezen pa smo napačno diagnosticirali kar v 21%.

Naše izkušnje kažejo, da je intraoperativna patološka konzultacija pri malignomih ščitnice specifična, ne pa posebno senzitivna metoda, saj je delež napačno pozitivnih diagnoz manjši od deleža napačno negativnih. Specifičnost je bila v naši skupini 95%, senzitivnost pa 82%. Podatkov za primerjavo z uspehi v drugih ustanovah je malo. V literaturi opisujejo predvsem razlike med intraoperativno in končno diagnozo in navajajo kot mero le natančnost metode ali primerjajo vrednosti aspiracijske biopsije in zmrznjencev.^{6,9} Ni podatkov o specifičnosti in senzitivnosti, pa tudi ne natančnejše analize razlogov za napačno pozitivne in za napačno negativne diagnoze.

V naši seriji smo imeli med napačno pozitivnimi diagnozami dva primera s patologovo napačno intraoperativno interpretacijo. Po intraoperativni diagnozi enega papilarnega in enega folikularnega karcinoma smo v trajnih rezinah dokazali le folikularni adenom in nodularno strumo. V tretjem primeru napačno pozitivne

diagnoze je patolog dal diagnozo karcinoma Hürthlejevih celic na vzorcu, za katerega smo kasneje ugotovili, da je dislocirano ekstraglandularno tiroidno tkivo.

Napačno negativnih diagnoz je bilo med 65 malignomi kar 14 (21%). Tako visok odstotek, ki kaže obenem na nizko senzitivnost metode, je bil le v manjši meri posledica patologove napačne interpretacije. Glavni razlogi so bili zavajajoče morfološke značilnosti tumorskega procesa in pomanjkanje indirektnih znakov malignosti. Pri 4 primerih z intraoperativno diagnozo folikularne neoplazme smo šele po dodatni sekciji in dodatnem vzorčenju našli na trajnih rezinah znake za kapsularno invazijo in diagnosticirali v treh primerih folikularni karcinom in v enem primeru karcinom Hürthlejevih celic z minimalno invazijo. Če upoštevamo, da je bilo v naši seriji deset folikularnih karcinomov, je bila intraoperativna diagnoza napačno negativna v 40%. Tako visok delež napačno negativnih diagnoz prav pri folikularnih lezijah je eden glavnih razlogov za diskusije o vrednosti metode.^{4,6,7,9} Prav tako pa vemo iz lastnih izkušenj, da je mogoče odkriti kapsularno invazijo pri folikularnem karcinomu v povsem naključno odvzetem vzorcu za intraoperativno preiskavo.

Pri vseh ostalih 10 primerih, kjer smo sprva dali napačno negativno diagnozo, je šlo za papilarne karcinome. Pri osmih smo kasneje ugotovili papilarni karcinom s pretežno ali celo s popolno folikularno diferenciacijo. Na pravo diagnozo so kazale v zmrznjencu le komaj opazne citološke značilnosti tumorskih celic (optično prazna jedra, jedrne zareze). Osnovni razlog za težave pri interpretaciji je še vedno ta, da so v zmrznjencu optično prazna jedra, kot glavni kriterij za diagnozo papilarnega karcinoma, komaj vidna, ali pa jih sploh ni.¹⁰ Ker ni bilo papil, psamomskih teles ali prekrivanja celic, ob prevladujočem nesuspektnem folikularnem vzorcu nismo imeli razloga za sum na papilarni karcinom. Pri zadnjih dveh primerih napačno negativne intraoperativne diagnoze smo pri natančni definitivni sekciji operativnega vzorca ugotovili pri enem 2 mm velik solitarni nodus, pri drugem pa tri noduse s premeri 2, 4 in 5 mm, za katere se je izkazalo šele po

trajnih rezinah, da so minimalni papilarni karcinomi. Napake so nastale zaradi nepravilnega vzorčenja.

Ob prevladujočem mnenju, da je problem intraoperativne diagnoze pri tumorjih ščitnice predvsem v diferenciaciji med benignimi in malignimi folikularnimi tumorji,^{4, 6, 7, 9, 11} kažejo naše izkušnje tudi na težave pri odkrivanju terminalno diferenciranih in minimalnih papilarnih karcinomov. Pričakujemo lahko, da bo senzitivnost intraoperativne metode ob novo opisanih, netipičnih oblikah papilarnih karcinomov, kot so na primer makrofolikularni papilarni karcinom,¹² papilarni karcinom z obilno, nodularnemu fasciitisu podobno stromo,¹³ ali solidni papilarni karcinom z nuklearnimi svetlinami,¹⁴ še manjša.

Literatura

1. Fechner RE: Frozen section (intraoperative consultation). *Human Pathol* 1988; **19**: 999-1000.
2. Hamburger JI, Hamburger SW: Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules. *Surgery* 1985; **98**: 307-12.
3. Sawady J, Berner JJ, Siegler EE: Accuracy of and reasons for frozen section: a correlative, retrospective study. *Human Pathol* 1988; **19**: 1019-23.
4. Kraemer BB: Frozen section diagnosis and thyroid. *Semin Diagn Pathol* 1987; **4**: 169-89.
5. Oneson TH, Minke DA, Silverberg SG: Intraoperative pathologic consultation. *Am J Surg Pathol* 1989; **13**: 237-43.
6. Shaha A, Gleich L, Di Maio T, Jaffe BM: Accuracy and pitfalls of frozen section during thyroid surgery. *J Surg Oncol* 1990; **44**: 84-92.
7. Remsen KA, Lucente EE, Biller HF: Reliability of frozen section diagnosis in head and neck neoplasms. *Laryngoscope* 1984; **94**: 519-24.
8. Holaday WJ, Assor D: Ten thousand consecutive frozen sections. *Am J Clin Pathol* 1974; **61**: 769-77.
9. Layfield LJ, Mohrmann RL, Kopald KH, Giuliano AE: Use of aspiration cytology and frozen section examination for management of benign and malignant thyroid nodules. *Cancer* 1991; **68**: 130-4.
10. Hapke MR, Dehner LP: The optically clear nucleus. A reliable sign of papillary carcinoma of the thyroid? *Am J Surg Pathol* 1990; **3**: 31-8.
11. Bronner MP, Hamilton R, LiVolsi VA: Thyroid follicular nodules: frozen section experience. *Modern Pathology* 1991; **4**: 31A-31A.
12. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardman C, Vuitch F: The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: A study of 17 cases. *Hum Pathol* 1991; **22**: 1195-205.
13. Michal M, Chlumska A, Fakan F: Papillary carcinoma of thyroid with exuberant nodular fasciitis-like stroma. *Histopathology* 1992; **21**: 577-79.
14. Yamashita T, Hosoda Y, Kameyama K, Aiba M, Iti K, Fujimoto Y: Peculiar nuclear clearing composed of microfilaments in papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1992; **70**: 2923-8.

Tumorji ščitnice, grajeni iz Hürthlejevih celic Hürthle cell tumors of the thyroid gland

Andreja Zidar in Rastko Golouh

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišče. Eden glavnih problemov v zvezi s tumorji Hürthlejevih celic je razlikovanje med benignimi in malignimi. Namen dela je bil preveriti, kakšna je vrednost histološke diagnoze pri napovedi poteka bolezni.

Metode. V 16 letih (1977-1992) smo obravnavali 86 bolnikov s tumorji Hürthlejevih celic. Po izključno histoloških kriterijih (kapsularna in angioinvazija, vzorec rasti, jedrne atipije) smo jih razdelili na benigne, neopredeljene in maligne. Za 68 bolnikov smo dobili podatke o kliničnem poteku.

Rezultati. Od 86 tumorjev je bilo 51 adenomov, 9 neopredeljenih tumorjev in 26 karcinomov. Pri nobenem od 38 bolnikov z adenomi, pri katerih smo dobili podatke o poteku bolezni, ni prišlo do ponovitve bolezni – povprečno trajanje od operacije do zadnje kontrole je bilo 5,9 let. Od 9 bolnikov s histološko neopredeljenimi tumorji je pri enem prišlo do ponovitve čez 10 let. Pri vseh ostalih je bil potek bolezni benign. Od 20 bolnikov s folikularnimi karcinomi Hürthlejevih celic je potekala bolezen pri 9 klinično maligno, pri 5 nismo dobili ustreznih podatkov, pri 6 bolnikih pa bolezen v povprečno treh letih še ni pokazala malignega poteka.

Zaključek. Glede na histološke kriterije lahko tumorje Hürthlejevih celic z veliko zanesljivostjo razvrstimo med maligne in benigne. Pogoji za to je natančno vzorčenje, ki naj zajame čim večji del kapsule tumorja.

Ključne besede: tumorji Hürthlejevih celic, patologija, klinični potek

Background. The differentiation between benign and malignant Hürthle cell tumors has aroused considerable controversy. The aim of this study was to evaluate the role of morphology in predicting the behaviour of Hürthle cell neoplasms.

Methods. We reviewed 86 patients treated for Hürthle cell neoplasms during a 16-year period (1977-1992). Tumors were classified into benign, undetermined and malignant, according to their microscopic characteristics only (capsular and vascular invasion, pattern of growth, nuclear atypia and necrosis). Clinical follow-up was available for 68 patients.

Results. Fifty one tumours were classified as benign, 9 as undetermined and 26 as malignant. None of the 38 patients with benign tumours for whom the follow-up was known showed evidence of the recurrence after a mean follow-up of 5.9 years. One of the 9 patients with undetermined tumours developed local recurrence 10 years after surgery, but in none of them there was evidence of metastases (mean follow-up period 8.7 years). The clinical course appeared benign in as many as 6 out of 20 patients with follicular tumours which were histologically classified as malignant (mean follow-up period 3 years).

Conclusions. Histological division of the Hürthle cell tumors into benign, undetermined and malignant is reliable if accurate sampling can be provided.

Key words: Hürthle cell tumors, pathology, behaviour

Uvod

Hürthlejeve celice imenujemo velike eozinofilne epiteljske celice z ekscentričnimi jedri in obilno granularno citoplazmo, izpolnjeno z mitohondriji. Take celice imenujemo tudi onkoci-

te. Izraz onkocit izvira iz grščine in pomeni "postati večji". Najdemo jih v številnih normalnih in patološko spremenjenih tkivih. V ščitnici lahko vidimo onkocitno spremenjene celice folikularnega epitelija pri vnetjih, zlasti pri Hashimotovem tiroiditisu, pri nodoznih golšah in pri vseh tipih tumorjev. Če so tumorji v celoti ali nad 75 % grajeni iz oksifilno spremenjenih celic, jih imenujemo tumorje Hürthlejevih celic

Naslov avtorice: Andreja Zidar, dr. med., Onkološki inštitut, Oddelek za patologijo, Zaloška 2, 61105 Ljubljana, Slovenija.

(THC). Še vedno ni enotnega stališča o tem, ali predstavljajo ti tumorji posebno entiteto. Nekateri zagovarjajo mnenje, da je oksifilna sprememba celic sekundarni pojav pri adenomih ali karcinomih,¹ večina pa meni, da gre za posebno obliko folikularnih tumorjev²⁻⁴ ali celo za posebno agresiven tip tumorja.^{5,6} Eden glavnih problemov v zvezi s THC je razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji, še zlasti po izidu poročil o slabi povezavi med mikroskopskim videzom tumorjev in njihovim malignim potencialom.⁵⁻⁷ Imunohistokemične^{8,9} in elektronskomikroskopske preiskave¹ ter do zdaj niti metode meritev DNA v tumorskih celicah^{2,10-12} še niso dale rezultatov, ki bi pomagali razmejiti med malignimi in benignimi tumorji. Osnova za razlikovanje ostaja klasična histološka preiskava. Kot edini kriterij malignosti se v večini študij upošteva jasna invazija tumorja v žile in/ali prek celotne debeline kapsule tumorja.

Namen našega dela je bil preveriti kakšna je vrednost histološke diagnoze pri napovedi poteka bolezni pri naši skupini bolnikov s tumorji Hürthlejevih celic.

Bolniki in metode

Na patološkem oddelku Onkološkega inštituta v Ljubljani smo v 16 letih (1977- 1992) pregledali biopsije 86 bolnikov s tumorji Hürthlejevih celic. Upoštevani so le tumorji, ki so v celoti ali nad 75 % grajeni iz celic Hürthlejevega tipa, ne pa tudi primeri z le žariščno ali nakazano oksifilno spremembo celic. Tumorje smo na podlagi histološke slike razdelili na papilarne in folikularne. Pri papilarno grajenih tumorjih smo upoštevali za oceno malignosti merila, ki so sicer v veljavi za papilarne karcinome, in smo jih zato izključili iz nadaljnje obravnave. Folikularno grajene tumorje smo po izključno histoloških kriterijih, ki se skladajo z opisanimi v članku avtorjev Carcangiu in sod.,¹³ razvrstili med adenome, karcinome in neopredeljene tumorje. Tumorje smo označili kot maligne, če smo našli jasno invazijo prek celotne debeline kapsule tumorja in/ali jasno invazijo v večje žile v kapsuli ali zunaj nje. Za histološko neoprede-

ljene tumorje smo označili tiste, pri katerih smo našli eno ali več od naštetih sprememb: minimalna invazija v kapsulo, vprašljiva invazija v žile, prevladujoč solidni vzorec rasti, obsežne nekroze (prek 50 %), izrazite jedrne atipije (močno povečana jedra, nepravilno zgoščen kromatin, mitoze). Tumorje brez zgoraj naštetih značilnosti smo uvrstili med adenome. Zabeležili smo spol in starost bolnikov, videz in velikost tumorjev, multicentričnost in spremembe v okolnem parenhimu. Pri 68 bolnikih (79 %) smo pregledali klinične popise bolezni in zabeležili podatke o načinu zdravljenja, o poteku bolezni in o času, ki je pretekel od prvega zdravljenja do zadnje kontrole.

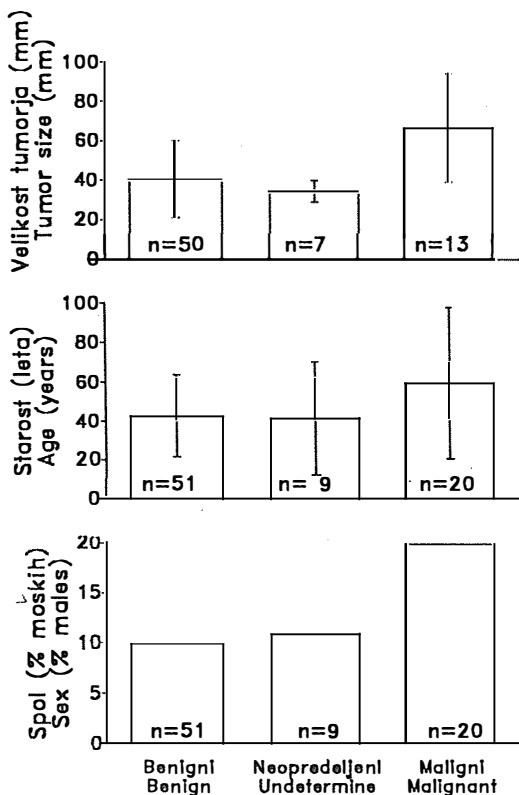
Rezultati

Od 86 tumorjev Hürthlejevih celic je bilo 51 adenomov, 9 histološko neopredeljenih tumorjev in 26 karcinomov. Povprečna starost bolnikov, odstotek moških in povprečna velikost tumorjev v teh treh skupinah je prikazana na sliki 1. Šest papilarno grajenih karcinomov smo izključili.

Adenomi

Med 51 bolniki je bilo 5 moških (10 %). Povprečna starost bolnikov je bila 43 ± 12 let (povprečje ± 1 SD). Benigni tumorji so bili na rezni ploskvi jasno omejeni, inkapsulirani nodusi, sočni, rdečevijolične ali rumenorjave barve. V večini primerov so bili v centralnem delu zmehčani, krvavo prežeti ali psevdocistični. Oseminštirideset tumorjev je bilo solitarnih (94 %), 3 so bili bifokalni, od tega 2 bilateralna. Tumorji so merili od 14 do 110 mm v največjem premeru. Povprečna velikost tumorjev je bila 41 ± 20 mm. Le 11 tumorjev je merilo do 2 cm in kar 28 (56 %) tumorjev je bilo velikih 4 cm in več.

V ostalem parenhimu smo našli še posamezne ali več običajnih folikularnih nodusov pri 14 bolnikih, pri 8 fokalni limfocitni tiroiditis in pri enem Hashimotov tiroiditis. V enem primeru smo odkrili ob oksifilnem adenomu še bifokalni papilarni karcinom, pri eni bolnici pa notraj



Slika 1. Povprečna velikost tumorjev, starost bolnikov ter odstotek moških bolnikov med benignimi, neopredeljenimi in malignimi tumorji Hürthlejevih celic.

Figure 1. The average tumor size, mean patients' age and the percentage of male patients in benign, undetermined and malignant Hürthle cell neoplasms.

adenoma zasevek duktalnega karcinoma dojke.

Tumorji so bili zdravljeni z delno ali popolno odstranitvijo žleze (v primerih bilateralnosti, pri bolniku s papilarnim karcinomom in Hashimotovim tiroiditisom in pri nekaterih strumah).

Podatke o poteku bolezni smo dobili pri 38 bolnikih. Dve bolnici sta bili predhodno že enkrat oz. dvakrat operirani zaradi golše. Za adenom, ki je bil odkrit pri drugi oz. tretji operaciji, ne moremo zanesljivo ugotoviti, ali gre za ponovitev tumorja ali ne. Vsi ostali bolniki so brez znakov ponovitve bolezni. Povprečno trajanje bolezni od operacije do zadnje kontrole je bilo 5,9 let (od 9-189 mesecev).

Neopredeljeni tumorji

V skupini devetih bolnikov je bil en bolnik

moškega spola (11%). Povprečna starost je bila 42 ± 17 let.

Tumorji se na rezni ploskvi po videzu niso v ničemer razlikovali od benignih. Podatek o velikosti tumorjev smo dobili pri sedmih bolnikih. Tumorji so merili v največjem premeru od 30-40 mm, povprečno 35 ± 6 mm. V okolnem parenhimu smo pri petih našli še več običajnih folikularnih nodusov, pri enem fokalni limfocitni tiroiditis in še pri enem Hashimotov tiroiditis.

Vsi bolniki so bili zdravljeni kirurško. Pet bolnikov je bilo dodatno zdravljenih z radiojodom in eden tudi s kemoterapijo.

Pri eni bolnici je bila dvakrat odstranjena golša, 24 in 19 let pred zadnjo operacijo. Ker nimamo podatkov, da bi šlo v golšah tudi za Hürthlejeve tumorje, ne moremo ugotoviti, ali gre za recidivni THC ali le za recidivne golše. Pri eni bolnici je prišlo do recidiva tumorja v brazgotini deset let po operaciji. Primarna diagnoza je bila postavljena po pregledu devetih poslanih blokov tkiva, v katerih je bila kapsula tumorja pičlo zajeta, in menimo, da pregledan vzorec ni bil značilen. Pri drugih bolnikih ni bilo znakov za ponovitev bolezni. Pri nobenem ni prišlo do generalizacije tumorja. Pri vseh bolnikih imamo podatke o poteku bolezni. Povprečno trajanje od operacije do zadnje kontrole je bilo 8,7 let.

Karcinomi

Šestindvajset primerov karcinoma Hürthlejevih celic predstavlja 5% od skupno 523 primerov, pregledanih v 16 letih. Od 20 folikularno grajenih karcinomov Hürthlejevih celic smo 19 primerov uvrstili med maligne glede na jasno invazijo prek kapsule tumorja in/ali jasno angioinvazijo. En primer je bil uvrščen med karcinome na podlagi že ob diagnozi prisotnih zasevkov. Od primarnega tumorja so bili na voljo le trije vzorci, v katerih ni bilo histološko jasnih znakov malignosti. Vzorec smo ocenili kot netipičen in glede na mikroskopski pregled primera nismo uvrstili med lažno negativne.

Med 20 bolniki so bili 4 moškega spola. Povprečna starost bolnikov je bila 61 ± 12 let in se statistično pomembno razlikuje od pov-

prečne starosti bolnikov z benignimi in histološko neopredeljenimi tumorji ($P < 0,05$).

Po videzu se maligni tumorji ločijo od benignih po tem, da so večinoma grajeni multinodularno in da so mnogi nodusi nepopolno inkapsulirani. Pri sedmih tumorjih nismo mogli določiti velikosti (poslani bloki). Povprečna velikost ostalih 13 tumorjev je bila 67 ± 28 mm in se statistično pomembno razlikuje od velikosti benignih tumorjev ($P < 0,05$).

V okolnem parenhimu smo našli enega ali več običajnih folikularnih nodusov pri 11 bolnikih in fokalni limfocitni tiroiditis pri dveh.

Vsi bolniki so bili zdravljeni kirurško, pri 9 je bila priključena še radiojodna terapija, pri 5 kemoterapija in pri 8 tudi obsevanje. Od 20 bolnikov s karcinomom pri šestih bolezen še ni pokazala klinično malignega poteka. Bolniki so brez znakov bolezni povprečno 3 leta (19-82 mesecev) po primarnem zdravljenju. Pri petih bolnikih nimamo ustreznih podatkov o poteku bolezni (3 niso več prišli na kontrolo, 2 bolnici imata še nerazjasnjen tumor v trebuhu, ena 10 let in druga 3 mesece po primarnem zdravljenju). Od 9 bolnikov z malignim potekom bolezni smo zabeležili enega ali več recidivov pri 3, zasevke v pljučih pri 6, v bezgavkah na vratu pri 3, v kosteh pri enem in v mediastinumu pri enem. Zaradi razširjene bolezni sta umrla 2 bolnika po šestih letih oz. po šestih letih in 4 mesecih. Štirje bolniki so še živi, z boleznijo 41, 55, 74 in 32 mesecev po primarnem zdravljenju. Trije pa živijo brez znakov bolezni 7, 60 in 56 mesecev po zdravljenju.

Štirje bolniki so imeli zasevke že ob odkritju tumorja. Recidivi so se pojavljali v razdobju od 21 do 24 mesecev po primarnem zdravljenju. Najdaljši interval do pojava zasevkov je bil 5 let.

Razpravljanje

Že od prvih opisov tumorjev Hürthlejevih celic obstaja problem glede razlikovanja med benignimi in malignimi tumorji ter dvomi o benigni naravi teh tumorjev. Skupina vplivnih strokovnjakov iz Michigana se je zaradi 12% bolnikov (3/26), umrlih za karcinomi ščitnice, ki so bili

histološko označeni kot adenomi, postavila na ekstremno stališče. V dveh poročilih^{5, 6} so zavrgli koncept benignih THC, priporočili, naj se vsi tumorji Hürthlejevih celic obravnavajo kot potencialno maligni in naj se zdravijo z odstranitvijo celotne ščitnice vsi tumorji, večji od 2 cm. Ta in še nekatera druga poročila⁷ o zelo slabi povezavi med mikroskopskim videzom tumorja in malignim potencialom so izzvala številne raziskave. Večina poročil^{1, 2, 14-20} pa v nasprotju z zgornjim konceptom govori o velikem prevladovanju benignih tumorjev med THC in o dobri povezavi med histološko diagnozo in potekom bolezni. Obsežno delo je opravil Grant s sod.¹⁴ Pri veliki skupini 272 bolnikov z adenomi so ob povprečnem trajanju bolezni 8,9 let (podatke so dobili pri 86% bolnikov) odkrili enega bolnika z napačno negativno diagnozo, kar predstavlja 0,4%. Temu je pridružil še podatke 12 drugih avtorjev za 344 bolnikov z adenomi. Pri dveh je bolezen potekala maligno, kar pomeni 0,6% napačno negativnih diagnoz. Vsi ti zbrani podatki podpirajo tezo, da lahko tumorje s histološko preiskavo dovolj natančno opredelimo kot benigne ali maligne. S temi ugotovitvami se skladajo tudi naši rezultati. Pri skupini 51 bolnikov z adenomi ni bilo nobenega z malignim potekom bolezni. Pri dveh bolnicah, pri katerih je prišlo do recidivov, je šlo, sodeč po podatkih, za recidivno goščo. Ne vemo, ali je bil ob prejšnjih operacijah že prisoten adenom Hürthlejevih celic ali ne in bo potrebno daljše obdobje opazovanja.

Tudi tumorji, uvrščeni po histološki preiskavi med neopredeljene, se večinoma obnašajo kot benigni. V skupini 35 bolnikov (s povprečnim trajanjem bolezni 8 let po operaciji), o kateri poroča Carcangu s sod.,¹³ in 8 bolnikov, o katerih poroča Bruni s sod.,¹⁹ so vsi tumorji potekali benigno. V naši skupini 9 bolnikov s histološko neopredeljenimi tumorji je pri dveh bolnicah prišlo do recidiva, pri nobenem pa ni prišlo do generalizacije bolezni. Povprečno trajanje bolezni po primarnem zdravljenju je bilo 8,7 let. Pomen recidiva pri eni bolnici je vprašljiv. V dolgoletnih razmakih je bila dvakrat operirana zaradi gošče. Za THC, ki je bil odkrit

pri tretji operaciji, ne moremo zanesljivo ugotoviti, ali je primarni ali recidivni. Pri eni bolnici pa je prišlo do recidiva THC v brazgotini po desetih letih. Od primarne biopsije smo dobili v preiskavo le 9 blokov z zelo pičlo zajeto kapsulo tumorja. Ta primer in primer karcinoma, ki bi ga po treh pregledanih preparatih lahko označili kot benignega, če ne bi bili že prisotni zasevki, kažeta na to, da je za zanesljivo histološko diagnozo ključnega pomena natančno vzorčenje in pregled čim večjega dela kapsule tumorja.

Povprečna starost naših bolnikov z adenomi je bila 42 let. To ustreza podatkom iz literature. Povprečna starost 642 bolnikov, ki jih je zbral v svojem poročilu Grant,¹⁹ je 47 let. V tej skupini je razmerje med ženskami in moškimi 3,7 : 1, medtem ko je v naši skupini benignih tumorjev razmerje 9 : 1. V naši skupini adenomov izstopa tudi visok odstotek velikih tumorjev. Povprečna velikost adenomov je 41 mm, vendar je kar 56 % tumorjev velikih 4 cm ali več. V skupini 272 bolnikov, o katerih poroča Grant¹⁹ je bilo tako velikih tumorjev le 14 %. Kljub temu da smo dobili statistično pomembno razliko med povprečno velikostjo malignih in benignih tumorjev pa zaradi visokega odstotka velikih tumorjev med benignimi ne moremo velikosti same upoštevati kot faktor, ki bi bistveno vplival na biološki potencial tumorja. To se sklada z mnenjem številnih drugih avtorjev,^{1, 2, 13, 15, 17} je pa v nasprotju z ekstremnim mnenjem Thompsona in Gundryja,^{1, 2} da so vsi tumorji večji od 2 cm potencialno maligni, saj je v naši skupini adenomov tumorjev večjih od 2 cm kar 80 %.

Odstotek malignih tumorjev med vsemi THC se v literaturi močno razlikuje. Avtorji poročajo o 5 %, ¹⁶ 13 %, ^{15, 17} 18,3 %, ¹³ 19 %, ² 26 %, ²⁰ 39 % ¹⁸ in 62,3 % ⁵. V naši skupini 86 THC je bilo 30 % malignih. Vendar se vsi tumorji, ki so histološko označeni kot karcinomi, ne obnašajo tudi klinično maligno. Carcangui s sod.¹³ navaja med 28 bolniki s karcinomi najvišji odstotek tistih s klinično malignim potekom, t.j. 71,4 %. To po drugi strani pomeni, da je diagnoza "karcinom", ki temelji na kriterijih, objavljenih v njihovem članku,¹³ dovolj zanesljiva. V

drugih poročilih ta odstotek znaša od 14¹⁵ pa do 50¹. Pri naših bolnikih je imelo jasno maligni potek 45 % bolnikov, za 25 % bolnikov ni ustreznih podatkov, 30 % bolnikov pa je še brez znakov bolezni povprečno 3 leta po primarnem zdravljenju. Iz zelo različnega odstotka malignih THC, ki se tudi klinično obnašajo maligno, sklepamo, da obstaja ne le problem napačno negativnih, ampak tudi napačno pozitivnih diagnoz.

Glede agresivnosti THC ni enotnega mnenja. Carcangiu in sod.¹⁵ menijo, da gre za dosti agresivnejši tumor od običajnega folikularnega karcinoma, ki poteka podobno kot inzularni karcinom. Gady Har-el⁴ meni, da gre za posebno skupino tumorjev zmerne stopnje malignosti. Flint in Loyd²¹ pa povzemata, da je potek bolezni primerljiv s tistim pri folikularnem karcinomu. Osamljeno je ostalo Gardnerjevo²² mnenje, da oksifilna sprememba celic zmanjša njihovo zmožnost za rast in je torej prognoza teh tumorjev ugodnejša.

Zaključki

Velika večina vseh THC je benignih. Na podlagi izključno histoloških kriterijev lahko z veliko zanesljivostjo razlikujemo med benignimi in malignimi tumorji. Pogoja za to sta natančno vzorčenje, ki naj zajame čim večji del kapsule tumorja, in izkušen patolog. Če so ti pogoji izpolnjeni, je tveganje, da označimo karcinom kot adenom, manjše od 1 %.

Med benignimi tumorji in tistimi, ki so uvrščeni med histološko neopredeljene, ni razlik v videzu in velikosti tumorja niti v starosti in spolu pacientov. Pri obeh skupinah smo opazovali klinično benigni potek, vendar bo za dokončno oceno potrebno daljše zasledovanje bolezni.

Med benignimi in malignimi THC je statistično pomembna razlika glede povprečne starosti bolnikov in povprečne velikosti tumorjev. Kljub temu sama velikost tumorjev ni odločilen faktor pri opredeljevanju malignosti in ostaja histološki prikaz invazije v žile in prek kapsule tumorja najpomembnejši kriterij, ki omogoča razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji.

Literatura

1. Gonzales-Campora R, Herrero-Zapatero A, Lerma E, Sanchez F, Galera H. Hurthle cell and mitochondrion-rich cell tumors: a clinicopathologic study. *Cancer* 1986; **57**: 1154-63.
2. Bondenson L, Bondenson A-G, Ljungberg O, Tibblin S. Oxyphil tumors of the thyroid: follow-up of 42 surgical cases. *Ann Surg* 1981; **194**: 677-9.
3. Rosai J, Carcangiu ML. Pathology of thyroid tumors: some recent and old questions. *Hum Pathol* 1984; **15**: 1008-12.
4. Har-el G, Hadar T, Segal K, Levy R, Sidi J. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: a tumor of moderate malignancy. *Cancer* 1986; **57**: 1613-7.
5. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, Nishiyama RH. Hurthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynec Obstet* 1974; **139**: 555-60.
6. Gundry SR, Burney RE, Thompson NW, Lloyd R. Total thyroidectomy for Hurthle cell neoplasm of the thyroid. *Arch Surg* 1983; **118**: 529-32.
7. Miller RH, Estrada R, Sneed WF, Mace ML. Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Laryngoscope* 1983; **93**: 884-8.
8. Johnson TL, Lloyd RV, Burney RE, Thompson NW. Hurthle cell thyroid tumors: an immunohistochemical study. *Cancer* 1987; **59**: 107-12.
9. Chetty R. Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland: an immunohistochemical study. *Histopathology* 1990; **17**: 368-70.
10. Flint A, Davenport RD, Lloyd RV, Beckwith AL, Thompson NW. Cytophotometric measurements of Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1988; **61**: 110-3.
11. El-Naggar AK, Batsakis JG, Luna MA, Hickey RC. Hurthle cell tumors of the thyroid: a flow cytometric DNA analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; **114**: 520-1.
12. Hruban RH, Huvos AG, Traganos F, Reuter V, Lieberman PH, Melamed MR. Follicular neoplasms of the thyroid in men older than 50 years of age: a DNA flow cytometric study. *Am J Clin Pathol* 1990; **94**: 527-32.
13. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1991; **68**: 1944-53.
14. Grant CS, Barr D, Goellner JR, Hay ID. Benign Hurthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted? *World J Surg* 1988; **12**: 488-95.
15. Arganini M, Behar R, Wu T-C et al. Hurthle cell tumors: a twenty-five-year experience. *Surgery* 1986; **100**: 1108-15.
16. Gosain AK, Clark OH. Hurthle cell neoplasms: malignant potential. *Arch Surg* 1984; **119**: 515-9.
17. Caplan RH, Abellera RM, Kisken WA. Hurthle cell tumors of the thyroid gland: a clinicopathologic review and long-term follow-up. *JAMA* 1984; **251**: 3114-7.
18. Gerken K, Nunez C, Broughan T, Esselstyn C, Sebek B. Clinical outcome of Hurthle cell tumors of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 1988; **90**: 498.
19. Bruni F, Batsakis JG, Luna MA, Remmler D. Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Am J Clin Pathol* 1987; **88**: 528.
20. Rosen IB, Luk S, Katz I. Hurthle cell tumor behavior: dilemma and resolution. *Surgery* 1985; **98**: 777-83.
21. Flint A, Lloyd RV. Hurthle-cell neoplasms of the thyroid gland. *Pathol Annu* 1990; **25 Part 1**: 37-52.
22. Gardner LW. Hurthle-cell tumors of the thyroid. *Arch Pathol* 1955; **59**: 372- 81.

Citomorfološka slika Hürthlejevih tumorjev ščitnice Cytomorphology of Hürthle cell thyroid tumours

Ana Pogačnik, Marija Us-Krašovec, Marija Auersperg

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišče. Hürthlejeve celice (HC) najdemo v ščitnici pri različnih tumorskih in netumorskih procesih. Hürthlejeve tumorje (HT) običajno lahko ločimo od netumorskih procesov, Hürthlejeve adenome (HA) od karcinomov (HK) pa težko, tako iz histološkega vzorca kakor tudi iz vzorca aspiracijske biopsije s tanko iglo (ABTI).

Material in metode. Za študijo so izbrali 19 histološko potrjenih HA in 14 HK. Z retrogradno analizo vzorcev ABTI, barvanih po Giemsovi metodi, so skušali najti tiste morfološke kriterije, po katerih bi lahko ločili HA od HK. Rezultati. V vzorcih ABTI HA in HK so našli številne skupine in številne disociirane celice. Celice so bile poligonalnih oblik z obilno bazofilno citoplazmo. Jedra HA so bila majhna in okrogla; v 11/19 HA so videli posamezna jedra, ki so po velikosti zelo odstopala od ostalih jeder. Jedra HK so bila povprečno večja od jeder HA, včasih so bila nepravilnih oblik. Nukleoli so bili v obeh skupinah, vendar so bili večji v HK. Fragmente strome, koloid in siderofage so videli v obeh tumorjih.

Zaključek. S študijo so potrdili, da po morfologiji in urejanju celic iz vzorca ABTI ne moremo zanesljivo ločevati HA od HK.

Ključne besede: Hürthlejev tumor, aspiracijska biopsija, ščitnica

Background. Hürthle cell tumours (HT) are generally easy to differentiate from non-neoplastic lesions, but the distinction of benign from malignant tumours is difficult from both tissue and fine-needle aspiration biopsy (FNAB) samples.

Material and methods. Thirty-three FNABs of thyroid nodules with a histologic diagnosis of HT (19 Hürthle cell adenomas - HA and 14 Hürthle cell carcinomas - HC) were reviewed in order to define cytomorphological characteristics of both benign and malignant tumours.

Results. The FNAB samples of HA and HC were generally very cellular: they contained grouped as well as dispersed large monomorphic cell populations. The cells were polygonal with abundant basophilic cytoplasm. The nuclei of HA were generally round and small: in 11/19 HA some nuclei displayed moderate to marked size variation. The nuclei of HC were larger than those of HA, and sometimes of irregular shape. Nucleoli were present in both tumours, but were larger in HC. Fragments of stroma, colloid and siderophages were present in both tumours.

Conclusions. Our study shows that cytomorphology alone is not sufficient for differentiation of benign from malignant HT.

Key words: Hürthle cell tumour, aspiration biopsy, thyroid gland

Uvod

Hürthlejevi tumorji ščitnice so redke neoplazme, ki jih sestavljajo velike celice z acidofilno citoplazmo. Imenujejo se po nemškem fiziologu Hürthleju, ki je leta 1894 opisal velike acidofilne celice v pasji ščitnici.¹ Že pred njim je te celice pri različnih laboratorijskih živalih opisal

Baber, vendar je napačno sklepal, da izvirajo iz interfolikularnih prostorov, da se selijo v folikle in da sodelujejo pri tvorbi koloida. Pri človeku jih je prvi opisal Askanazy. Vrsto let je bilo sporno vprašanje, od kod te celice izvirajo, dokler ni prevladalo mnenje, da so to folikularne celice,² kar so pozneje potrdili z imunocitokemičnimi reakcijami.³ Maloštevilne Hürthlejeve celice, ki jih nekateri imenujejo tudi Askanazyjeve celice ali onkociti, najdemo

lahko v normalni ščitnici. Pogosteje so pri ženskah kot pri moških, in to po 50. letu starosti. Zato raziskovalci menijo, da je onkocitna transformacija celic posledica vpliva endokrinih faktorjev oziroma degenerativna sprememba tirocitov.⁴ HC najdemo pri različnih boleznih, pri kroničnem tiroiditisu Hashimoto, tirotoksikozi, v strumah in seveda tudi v Hürthlejevih tumorjih.^{5, 6} Hürthlejeve neoplazme histološko običajno lahko ločimo od netumorskih procesov,⁷ težko pa je razlikovati med benignimi in malignimi tumorji; razlikovanje sloni na indirektnih znakih malignosti, kot je invazija tumorskih celic v žile in tumorsko ovojnico. Prav zato iz vzorca aspiracijske biopsije s tanko iglo ločevanje HT ni mogoča, saj citodiagnostika temelji samo na morfološki celic in njihovem medsebojnem odnosu v razmazu.

Novejše metode, kot so določevanje količine DNA v jedrih, ugotavljanje proliferacijskega indeksa in morfometrične študije, nam do sedaj še niso omogočile zanesljivega razlikovanja med benignimi in malignimi tumorji.⁹⁻¹¹

Namen naše študije je bil, da ob ponovnem pregledu citoloških preparatov podrobno analiziramo morfološki celic, odnos med celicami in njihovo urejanje v HT ter skušamo najti diagnostične kriterije, ki ločijo adenome od karcinomov.

Material in metode

V retrospektivno analizo smo uvrstili 33 bolnikov, ki so se v letih 1983-1992 zdravili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani zaradi HT ščitnice. Pri 19 bolnikih je bila postavljena histološka diagnoza Hürthlejev adenom in pri 14 Hürthlejev karcinom. Od teh je 11 bolnikov imelo primarni HK ščitnice, 2 bolnika recidiv HK in ena bolnica metastazo HK v ključnici, ki je bila odkrita pred primarnim tumorjem v ščitnici. ABTI smo izvajali rutinsko pred operacijo z iglami 0.7 mm v premeru in 10 ccm-brizgalkami za enkratno uporabo. Preparate smo suho fiksirali in barvali po Giemsovi metodi.

V citoloških preparatih smo analizirali razporeditev celic v razmazu, morfološke značilnosti

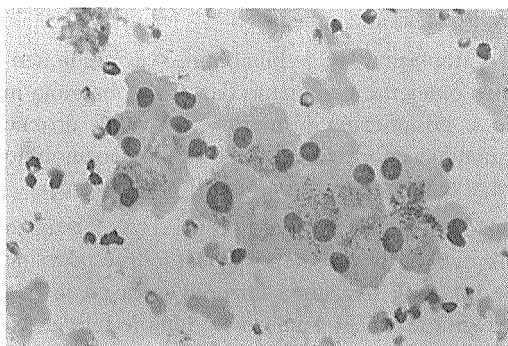
jeder in citoplazme, prisotnost ostalih elementov v razmazih, to so koloid, stroma in vnetni elementi. Velikost jeder in drugih struktur smo ugotavljali primerjalno z velikostjo eritrocitov v istih razmazih.

Rezultati

Hürthlejev adenom

V 17 od 19 primerov HA smo z ABTI dobili obilo celic. Celice so ležale v neorganiziranih solidnih skupkih in disociirano. Velikost skupin je variirala od majhnih skupkov, v katerih celice niso imele trdnega stika med seboj, do velikih enoslojnih skupin celic in trodimenzionalno oblikovanih skupin, v katerih so bile celice naložene druga vrh druge v več slojih. Le v 4 primerih smo poleg solidnih skupkov videli tudi celice, organizirane v folikle. Številne disociirane celice smo videli v 10/19 vzorcih.

Citoplazma Hürthlejevih celic je bila obilna, večinoma ostro omejena, svetlo bazofilno in redkeje eozinofilno obarvana. Večinoma je bila homogena. V citoplazmi smo pogosto videli izredno drobna zrnca in le v enem primeru groba bazofilna zrnca (slika 1). V treh od 19 primerov HA smo v citoplazmi celic videli koloidu podobno snov v obliki homogenih eozinofilnih struktur različnih oblik.



Slika 1. Hürthlejev adenom, ABTI (Giemsa); celice z obilno, ostro omejeno, homogeno, bazofilno obarvano citoplazmo; v citoplazmi so groba zrnca, vidna je nakazana anizonukleoza. (obj. 40x).

Figure 1. Hürthle adenoma, FNAB (Giemsa); large cells with abundant grey-blue cytoplasm and well defined borders; fine granularity, round nuclei, slight anisonucleosis (obj. 40x).

Jedra celic v HA so bila praviloma enako velika in okrogla, opazna so bila le neznatna odstopanja v njihovi velikosti. Izrazito povečana posamezna jedra (2-3 x) pa smo videli v 11/19 vzorcev; v redkih celicah so bila mikrojedra. Praviloma je bila jedrna membrana gladka, le redko smo videli nepravilnosti jedrne površine; kromatinska struktura je bila v večini vzorcev drobno zrnata. V 13 primerih smo ugotovili v večini celične populacije nukleole, ki so bili majhni, le v enem primeru veliki. Invaginacijo citoplazme v posamezna jedra smo videli v enem samem primeru.

Poleg HC smo v razmazih našli tudi fragmente strome. Večinoma so bili to manjši fragmenti, le v 4 vzorcih smo z aspiracijo dobili velike celularne fragmente strome s kapilarami. Koloid je bil prisoten zunaj celic v 14/19 vzorcev v obliki bazofilno obarvanih homogenih krpa-stih struktur. Z aspiracijo smo vedno dobili tudi nekaj periferne krvi in včasih eno- in večjedralne siderofage.

Hürthlejev karcinom

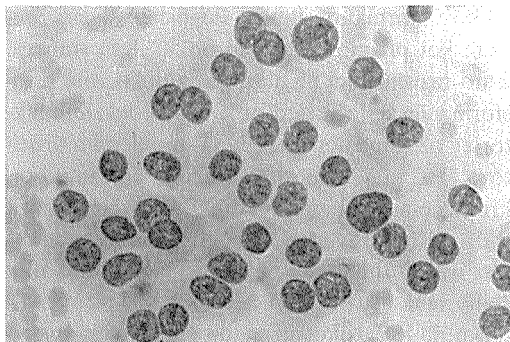
Podobno kot pri HA smo z ABTI HK dobili v večini (11/14) primerov obilo celic. Celice so ležale v različni velikih, solidnih neorganiziranih skupinah, redko so tvorile folikle (2 primera) in v 12/14 primerih smo poleg skupin opazovali disociirane celice.

Citoplazma HC je bila obilna, večinoma neostro omejena, homogeno bazofilno obarvana in le v posameznih primerih smo videli drobne granule v citoplazmi. Koloid v obliki eozinofilno obarvanih struktur smo opazili v 4/14 vzorcev.

Jedra so bila večja kot pri HA, pretežno okrogla in ovalna, nepravilnost jedrne površine je bila bolj izražena, anizonukleoza pa je bila izrazita le v 5/14 primerov. Vidna je bila groba kromatinska struktura. Nukleoli so bili v vseh vzorcih (slika 2).

Fragmenti strome so bili majhni, sestavljeni iz kapilar in vezivnih jeder. Koloid je bil v 7 vzorcih zunaj celic.

Poleg krvi smo pri punkciji HK pogosto dobili tudi eno- in večjedralne siderofage.



Slika 2. Hürthlejev karcinom, ABTI (Giemsa); skupina Hürthlejevih celic s povečanimi jedri, grobo kromatinsko strukturo in vidnimi nukleoli; citoplazma je neostro omejena (obj. 40 x).

Figure 2. Hürthle carcinoma, FNAB (Giemsa); group of Hürthle cells with enlarged nuclei, coarse chromatin and small nucleoli, cytoplasm is ill defined (obj. 40 x).

Razpravljanje

ABTI je sprejeta kot varna diagnostična metoda v diagnostiki ščitničnih bolezni, predvsem kadar je v rokah izkušenega citopatologa.^{5, 6, 12-14} Nekatero procese in tumorje v ščitnici z ABTI lahko zanesljivo diferenciramo. Mednje spada: kronični tiroiditis Hashimoto, subakutni tiroiditis De Quervain, papilarni, medularni in anaplastični karcinom. Nasprotno pa predstavljajo folikularne neoplazme in HT trši oreh in je težko razlikovati oba tumorja od strume kakor tudi benigne tumorje od malignih.¹⁵⁻¹⁷

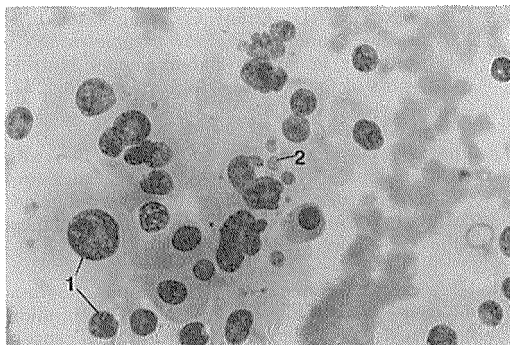
Hürthlejevi tumorji spadajo med tiste neoplazme, pri katerih je veliko nasprotujočih si mnenj, tako glede same definicije neoplazme, biološkega poteka in ne nazadnje tudi glede načina zdravljenja.^{2, 15, 18-20} Razlikovanje med adenomom in karcinomom ne upošteva citomorfoloških značilnosti, temveč sloni predvsem na histološki osnovi, tj. žilni in kapsularni invaziji celic. Še težja je zato odločitev citopatologa, ki dobi v preiskavo celični vzorec, v katerem nima teh osnovnih diferencialno diagnostičnih značilnosti in je omejen samo na morfologijo celic in njihov medsebojni odnos v razmazu.

Naša analiza ABTI 33 HT je pokazala, da med benignimi in malignimi tumorji ni jasnih razlik. Organizacija celic je podobna, celice tvorijo različno velike skupine in ležijo disocii-

rane v razmazu. Kini v svoji študiji o HT ugotavlja, da HC ležijo v vzorcih ABTI predvsem disociirano in v manjših razrahljanih skupkih. Z našo študijo smo potrdili, da to velja predvsem za karcinome, medtem ko smo pri adenomih videli tudi velike skupine celic, ki se nalagajo druga čez drugo. Morfološko so si HC pri adenomu in karcinomu zelo podobne in ni jasnih razlik med njima. Vendar pa smo opazili, da so v povprečju jedra in jedrca HK večja od jeder in jedrc HA. Razen tega so jedra HA pravilno okroglo oblikovana, medtem ko so jedra HK nepravilnih oblik. Anizonukleozja je bolj izražena v adenomih (11/19) kot v karcinomih (5/14). V vzorcih HA je bilo več koloida kot v HC. Fragmenti strome so bili v obeh tipih tumorjev. Eno- in večjedrni siderofagi se pojavijo v tumorjih zaradi degenerativnih sprememb in starih krvavitev in zato niso specifični za noben tumorski proces. Večinoma v HT ne najdemo limfocitov in drugih vnetnih elementov.⁷

Kljub neizrazitim razlikam v morfologiji med HA in HK smo v naši študijski skupini med enajstimi bolniki s primarnim tumorjem ščitnice pred operacijo pravilno diagnosticirali 9 karcinomov. Pri 7/9 bolnikov smo diagnosticirali HK, pri enem folikularni in pri enem papilarni karcinom. Pri dveh bolnikih pa smo posumili na HK. Manj uspešni smo bili pri HA, kjer smo pri 4/19 bolnikov ugotovili, da gre za benigni proces, bodisi oksifilno transformacijo v strumi ali tumor HC, 13 krat smo posumili, da gre bodisi za HK ali folikularni ali papilarni karcinom, enkrat nismo dobili celic za diagnozo in pri eni bolnici smo napravili napačno pozitivno diagnozo HK. Pri tej bolnici so bile v razmazih številne celice v velikih skupinah in številne disociirane celice. Vidna je bila izrazita anizonukleozja z gigantskimi jedri, s številnimi mikrojedri (slika 3). V jedrih so bile vidne invaginacije citoplazme, ki so značilne za papilarni karcinom. V histološkem preparatu je bila prav tako vidna izrazita anizonukleozja, vendar brez invazije celic v kapsulo tumorja in v žile.

Sklepamo lahko, da zanesljiva diferenciacija med benignim in malignim HT samo s citomorfološke slike ni mogoča. Zato bodo potrebne



Slika 3. Hürthlejev adenom, ABTI (Giemsa); celice z obilno citoplazmo, vidna je izrazita anizonukleozja (1) in mikrojedra (2), (obj. 40 x).

Figure 3. Hürthle adenoma, FNAB (Giemsa); large cells with abundant cytoplasm; marked anisonucleosis is seen (1), micronuclei (2), (obj. 40 x).

nadaljnje študije, v katerih bomo citomorfolo-
giji dodali instrumentalno morfometrijo, meri-
tve DNA v jedrih in s kombinacijo vseh skušali
najti diagnostična merila za diferenciacijo HT.

Literatura

1. Miller RH, Estrada R, Sneed WF, Mace ML. Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *Laryngoscope* 1983; **93**: 884-8.
2. Rosen IB, Luk S, Katz I. Hürthle cell tumor behavior: dilemma and resolution. *Surgery* 1985; **98**: 777-82.
3. Johnson TL, Lloyd RV, Burney RE, Thompson NW. Hürthle cell thyroid tumors: an immunohistochemical study. *Cancer* 1987; **59**: 107-12.
4. Gardner LW. Hürthle-cell tumors of the thyroid. *Arch Pathol* 1955; **59**: 372-81.
5. Jayaram G, Marwaha RK, Gupta RK, Sharma SK. Cytomorphologic aspects of thyroiditis: a study of 51 cases with functional, immunologic and ultrasonographic data. *Acta Cytol* 1987; **31**: 687-93.
6. Ravinsky E, Safneck JR. Differentiation of Hashimoto's thyroiditis from thyroid neoplasms in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 1988; **32**: 854-61.
7. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI. Cytopathology of Hürthle cell lesions of the thyroid gland by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1981; **25**: 647-52.
8. Rosai J. *Surgical pathology*. 7th ed. St. Louis: C.V. Mosby Co, 1989: 391-447.
9. Bondeson L, Azavedo E, Bondeson A-G, Caspersson T, Ljungberg O. Nuclear DNA content and behavior of oxyphil thyroid tumors. *Cancer* 1986; **58**: 672-5.

10. Ryan JJ, Hay ID, Grant CS, Rainwater LM, Farrow GM, Goellner JR. Flow cytometric DNA measurements in benign and malignant Hürthle cell tumors of the thyroid. *World J Surg* 1988; **12**: 482-7.
11. Flint A, Davenport RD, Lloyd RV, Beckwith AL, Thompson NW. Cytophotometric measurements of Hürthle cell tumors of the thyroid gland: correlation with pathologic features and clinical behavior. *Cancer* 1988; **61**: 110-3.
12. Harsoulis P, Leontsini M, Economou A, Gerasiimidis T, Smbaronis C. Fine needle aspiration biopsy cytology in the diagnosis of thyroid cancer: comparative study of 213 operated patients. *Br J Surg* 1986; **73**: 461-4.
13. Hawkins F, Bellido D, Bernal C et al. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease. *Cancer* 1987; **59**: 1206-9.
14. Bisi H, Asato de Camargo RY, Longatto Filho A. Role of fine-needle aspiration cytology in the management of thyroid nodules: review of experience with 1,925 cases. *Diagn Cytopathol* 1992; **8**: 504-10.
15. Lowhagen T, Wilems J-S, Lundell G, Sundblad R, Granberg P-O. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. *World J Surg* 1981; **5**: 61-73.
16. Thranov I, Francis D, Olsen J. Intranuclear cytoplasmic invaginations in a Hürthle-cell carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 1983; **27**: 341-4.
17. Chen KTK. Fine-needle aspiration cytology of papillary Hürthle-cell tumors of thyroid: a report of three cases. *Diagn Cytopathol* 1991; **7**: 53-6.
18. Orell SR, Sterret GF, Walters MN, Whitaker D. *Manual and atlas of fine needle aspiration cytology*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992: 96-128.
19. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, Nishiyama RH. Hürthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynec Obstet* 1974; **139**: 555-60.
20. Caplan RH, Abellera M, Kiskan WA. Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *JAMA* 1984; **251**: 3114-7.
21. Arganini M, Behar R, Wu T-C et al. Hürthle cell tumors: a twenty-five-year experience. *Surgery* 1986; **100**: 1108-15.

Svetlocelični tumorji ščitnice

Clear cell tumours of the thyroid gland

Matej Bračko in Rastko Golouh

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišča. Svetlocelični tumorji ščitnice so zelo redki, zato je njihov biološki potencial težko opredeliti; težko jih je tudi razlikovati od metastatskih tumorjev, zlasti ledvičnega karcinoma.

Metode. Šest benignih in dva maligna svetlocelična tumorja, ki so jih avtorji našli med več kot 1700 biopsijami ščitnice, so analizirali histokemično, imunohistokemično in dva primera elektronsko mikroskopsko ter spremljali njihov potek.

Rezultati in zaključki. V nobenem od tumorjev niso našli intracelularnega mucina, glikogen pa so dokazali le v celicah obeh karcinomov. Elektronska mikroskopija je pri dveh benignih tumorjih pokazala kopičenje z membrano obdanih citoplazemskih vezikul. Imunohistokemična reakcija na tiroglobulin je bila v vseh primerih pozitivna. Medtem ko sta obe bolnici s karcinomom umrli zaradi metastaz, je bil potek tumorjev brez kapsularne ali vaskularne invazije benignen. Ugotovitve avtorjev so v skladu s sodobnim mnenjem, da svetlocelični tumorji ne predstavljajo enotne entitete, temveč da lahko pride do svetlocelične spremembe v vseh vrstah malignih in benignih ščitničnih tumorjev. Histokemija in elektronska mikroskopija sta sicer koristni metodi za pojasnitev mehanizma nastanka svetlih celic, za razločevanje od metastatskih tumorjev pa je najpomembnejša in najbolj uporabna imunohistokemija.

Ključne besede: ščitnica; neoplazme; svetlocelični tumorji

Background. Due to their rarity, the biological potential of clear cell tumours of the thyroid is difficult to assess; their distinction from metastatic tumours, especially renal cell carcinoma, may also be difficult.

Methods. Six benign and two malignant clear cell tumours, which were retrieved from more than 1700 surgical thyroid specimens, were examined by histochemistry, immunohistochemistry and, in two cases, by electron microscopy.

Results and conclusions. Whereas intracellular mucin was absent in all tumours, the two carcinomas showed intracellular glycogen deposition. Electron microscopy, which was performed in two benign tumours, revealed the presence of membrane bound cytoplasmic vesicles. All tumours were immunoreactive for thyroglobulin. Whereas both patients with carcinoma died of metastatic disease, the tumours without capsular or vascular invasion followed a benign course. These findings are in keeping with the current view that clear cell tumours do not form a special category but are rather a consequence of clear cell change which may occur in any type of benign or malignant thyroid tumours. Whereas histochemistry and electron microscopy are of help in elucidating the mechanism of clear cell change, immunohistochemistry remains the most potent tool for distinguishing these tumours from metastatic lesions.

Key words: Thyroid gland; neoplasms; clear cell

Uvod

Svetlocelična transformacija, za katero je v rutinski svetlobni mikroskopiji značilno pojavljanje celic s svetlo ali optično prazno citoplazmo,

pri bolezenskih dogajanjih v ščitnici ni pogosta in ščitnični tumorji, grajeni v glavnem iz svetlih celic, so zelo redki.¹⁻³ Zaradi njihove redkosti je biološki potencial teh tumorjev težko opredeliti, pomembni pa so tudi zato, ker jih je težko razločevati od drugih svetloceličnih tumorjev, npr. tumorjev občitnic ali metastatskega svetloceličnega ledvičnega karcinoma.

Naslov avtorja: Matej Bračko, dr. med., Onkološki inštitut, Oddelek za patologijo, Zaloška 2, 61105 Ljubljana, Slovenija.

Material in metode

Pri pregledu mikroskopskih izvidov oziroma histoloških diagnoz biopsijskih vzorcev ščitnic, ki so bili pregledani na oddelku za patologijo Onkološkega inštituta v Ljubljani v zadnjih dvajsetih letih, smo našli 13 lezij, pri katerih je bila omenjena svetlocelična sprememba. Pri ponovnem pregledu preparatov smo izločili 5 primerov (4 papilarne karcinome in 1 mikstofolikularno strumo), pri katerih so svetle celice predstavljale manj kot 50% lezije. Preostalih 8 folikularnih tumorjev, ki tvorijo osnovo naše študije, smo na osnovi morfoloških kriterijev (prisotnost kapsularne ali vaskularne invazije) klasificirali kot benigne (6 primerov) ali maligne (2 primera). V vseh primerih smo dodatne parafinske rezine za dokaz prisotnosti glikogena barvali po metodi PAS s predhodno inkubacijo z diastazo in brez nje, za dokaz sluzi pa smo uporabili barvanje po Kreybergu. Za imunohistokemični prikaz tiroglobulina smo uporabljali metodo avidin-biotin-peroksidaznega kompleksa; poliklonski primarni antiserum (Dako, Kopenhagen) proti tiroglobulinu smo redčili v razmerju 1:8000. Dva primera, od katerih je bil eden že podrobno opisan,⁴ sta bila analizirana z elektronskim mikroskopom.

Rezultati

Klinične značilnosti in potek

Vsi bolniki s svetloceličnimi tumorji so bili ženskega spola; starost bolnic z benignimi tumorji je bila od 25 do 49 let, bolnici s karcinomom pa sta bili stari 57 oziroma 59 let.

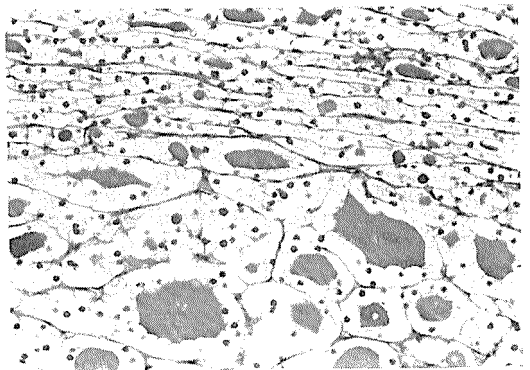
Dva benigna tumorja sta bila slučajno odkrita v ščitnicah, ki sta bili odstranjeni zaradi papilarnega karcinoma oziroma zaradi kroničnega granulomskega vnetja, v drugih štirih primerih pa je šlo za zatrdline v ščitnici, katerih trajanje je po navedbah bolnic znašalo od 4 mesecev do 8 let. Vse bolnice so bile evtirotične, scintigrafsko pa so bili nodusi hladni. Pet bolnic smo spremljali dlje kot tri leta (47 do 127 mesecev) po operaciji; pri nobeni se bolezen ni ponovila.

Bolnici s karcinomom sta imeli povečano ščitnico in težave pri požiranju, pri obeh so

simptomi trajali več mesecev. Prva bolnica, pri kateri so bile pljučne metastaze prisotne že ob diagnozi, je umrla po 6 mesecih, druga, pri kateri so se pojavile pljučne metastaze po 16 mesecih, pa 2 leti po operaciji.

Patološke značilnosti

Benigni tumorji so merili v največjem premeru od 8 do 42 mm, vsi so bili inkapsulirani in na prerezu grajeni iz mesnatega sivorožnatega ali sivorjavkastega tkiva. Mikroskopsko so bili grajeni iz različno velikih celic s svetlo citoplazmo, ki pa ni bila optično prazna, temveč običajno drobno vakuolizirana in nežno eozinofilno granulirana. V 4 tumorjih so bile redke prehodne oblike celic, v katerih je svetlocelična sprememba zajemala le del citoplazme, ki je bila sicer oksifilno transformirana. Jedra, ki so ležala večinoma centralno, so bila pretežno drobna, unimorfna in brez atipij, le v dveh tumorjih so bile redke celice z velikimi hiperkromatskimi jedri. Celice so se urejale v različno velike, s koloidom izpolnjene folikle, v posameznih področjih, ki so v nekaterih primerih zajemala skoraj celoten tumor, pa tudi v trabekule in skoraj solidne otočke s komaj vidno centralno svetlino (slika 1). Glikogena ali mucina s histo-



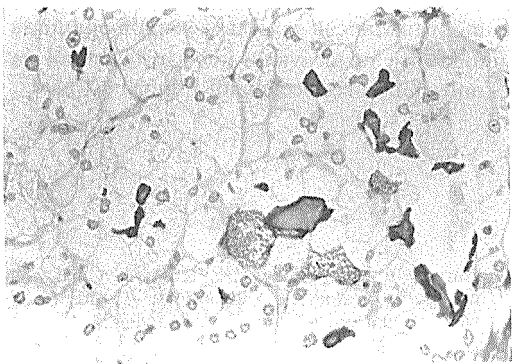
Slika 1. Svetlocelični adenom, grajen v glavnem iz različno velikih foliklov (HE, 200x).

Figure 1. Clear cell adenoma composed predominantly of follicles of different size (H&E, x200).

kemičnimi metodami nismo odkrili. Tiroglobulin smo imunohistokemično prikazali v vseh primerih, vendar je bila pozitivna reakcija dosti-

krat izražena predvsem v koloidu in le v zelo redkih tumorskih celicah (slika 2). V obeh primerih, ki sta bila analizirana z elektronskim mikroskopom, so bile spremembe podobne: citoplazma je bila izpolnjena s številnimi velikimi, z membrano obdanimi praznimi vezikulami, ki so bile najverjetneje posledica dilatacije in degeneracije endoplazemskega retikuluma.

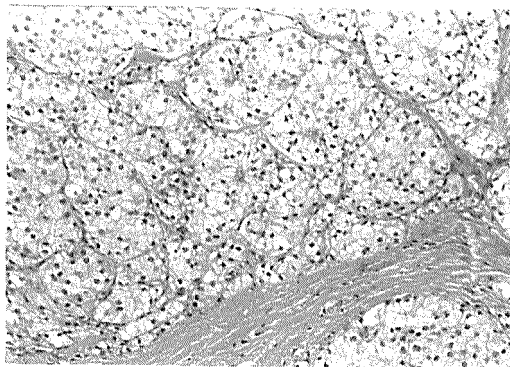
Pri karcinomih je šlo makroskopsko v prvem primeru za solitaren tumor premera 50 mm, v drugem pa za multifokalno rast do 25 mm velikih nodusov in že makroskopsko jasno invazijo v velike žile. Mikroskopsko je šlo v obeh primerih za slabo diferenciran folikularni karcinom s pretežno solidnim vzorcem rasti in le fokalno tvorbo foliklov (slika 3). V prvem, ki je bil grajen iz razmeroma unimorfnih celic z vodeno svetlo, ponekod vakuolizirano citoplazmo, je bila prisotna tudi anaplastična vretenastocelična komponenta, v drugem, ki je bil odstranjen po predoperativni kemoterapiji, pa je bil prisoten izrazitejši pleomorfizem. V celi-



Slika 2. Imunohistokemični prikaz tiroglobulina v koloidu foliklov in v citoplazmi redkih celic (avidin-biotin, 400x).

Figure 2. Immunohistochemical stain shows thyroglobulin in the colloid and in the cytoplasm of occasional cells (avidin-biotin, x400).

cah obeh karcinomov smo histokemično dokazali glikogen, ne pa mucina. Imunohistokemična reakcija na tiroglobulin je bila pozitivna v obeh tumorjih, vendar predvsem v področjih brez svetlocelične spremembe.



Slika 3. Svetlocelični karcinom, grajen pretežno iz solidnih otočkov tumorskih celic (HE; 200x).

Figure 3. Clear cell carcinoma composed predominantly of solid nests of tumor cells (H&E, x200).

Razpravljanje

Primarni ščitnični tumorji, grajeni pretežno iz svetlih celic, niso pogosti. Tudi po naših izkušnjah so zelo redki, saj smo v naši dvajsetletni kazuistiki, ki obsega preko 1700 biopsij ščitnic, identificirali le 8 svetloceličnih tumorjev. O njihovi redkosti priča tudi dejstvo, da najdemo v medicinski literaturi razen redkih izjem^{1, 2} le prikaze posameznih primerov ali manjših serij. Medtem ko v starejši literaturi še lahko zasledimo mnenje, da predstavljajo svetlocelični tumorji posebno entiteto ali podvrsto folikularnih karcinomov,⁵ danes prevladuje prepričanje, da predstavlja svetlocelična transformacija le sekundaren pojav, do katerega lahko pride v vseh tipih ščitničnih tumorjev.⁶ Tako je bilo v seriji 38 svetloceličnih tumorjev, ki jih je opisala Carcangiu s sodelavci,¹ zajetih 10 od 200 tumorjev Hürthlejevih celic, 17 od 1000 folikularnih tumorjev, 7 od 400 papilarnih karcinomov in 4 od 70 anaplastičnih karcinomov ščitnice. Opisana je tudi redka svetlocelična varianta medularnega karcinoma.⁷ Svetlocelična sprememba naj bi bila po mnenju nekaterih razmeroma pogosta v tumorjih Hürthlejevih celic;¹ tudi v naši seriji smo našli kar v 4 tumorjih prehodne oblike celic z značilnostmi svetlih in oksifilno transformiranih celic.

Opisi benignih svetloceličnih tumorjev ščitnice so redki,^{1, 3, 8} v medicinski literaturi, zlasti

starejši, prevladujejo opisi svetloceličnih karcinomov, kar ustvarja zmoten vtis, da so skoraj vsi svetlocelični tumorji ščitnice maligni. Čeprav je število naših spremljanih primerov majhno, se naše ugotovitve skladajo z izsledki drugih avtorjev, ki ugotavljajo, da je biološki potek svetloceličnih tumorjev ščitnice brez transkapsularne ali vaskularne invazije benignen in jih lahko zato uvrstimo v kategorijo adenomov.¹

Mehanizmi, ki privedejo do svetlocelične transformacije tumorjev ščitnice in ki jih najbolje opredelimo s histokemičnimi preiskavami in elektronsko mikroskopijo, so različni: lahko gre za kopičenje glikogena,^{1, 2, 9, 10} maščob^{1, 2, 11, 12} ali koloidnih vakuol,¹³ ali pa za dilatacijo oziroma vezikularno degeneracijo mitohondrijev^{1, 14, 15} ali endoplazemskega retikuluma.^{3, 4, 16} Medtem ko so svetle celice z značilno nežno granulirano citoplazmo v folikularnih in Hürthlejevih adenomih in dobro diferenciranih karcinomih najpogosteje posledica vezikularne spremembe citoplazemskih organelov, je v slabo diferenciranih, anaplastičnih in papilarnih karcinomih svetlocelična sprememba pogosteje posledica akumulacije glikogena.^{1, 6} V redkih primerih je osnova svetlocelične spremembe kopičenje maščob v folikularnih celicah. Ta pojav, ki je opisan tako v benignih^{11, 12} kot v malignih² folikularnih tumorjih, je treba ločiti od t.i. adenolipoma, v katerem se zrele maščobne celice pojavljajo v stromi tumorja.¹⁷

Čeprav ne gre za svetlocelične tumorje v ožjem pomenu besede, je treba na tem mestu omeniti še t.i. pečatnocelične tumorje ščitnice. Nastanek pečatnicam oziroma lipoblastom podobnih celic z deformiranimi in na periferijo celic potisnjenimi jedri je posledica tvorbe intracitoplazemskih vakuol. Čeprav se vsebina vakuol včasih pozitivno obarva s histokemičnimi metodami za dokaz mucina,¹⁸ v teh primerih verjetno ne gre za resnično produkcijo mucina, temveč le za reakcijo na različne ogljikove hidrate, ki jih vsebujeta tiroglobulin oziroma koloid.¹⁹ Z imunohistokemijo so namreč v vakuolah dokazali tiroglobulin, elektronska mikroskopija pa je pokazala, da gre za intracitoplazemske folikularne svetline z mikrovilusi, kar kaže, da je nastanek teh celic verjetno v zvezi z zavrto folikulogenezo.²⁰

V diferencialni diagnozi primarnih svetloceličnih tumorjev ščitnice je najpomembnejši metastatski ledvični karcinom. Čeprav je med metastatskimi lezijami ščitnice, ki se klinično manifestirajo, ledvični karcinom najpogostejši, gre za izredno redek pojav, saj znaša po podatkih v literaturi incidenca vseh metastatskih tumorjev v kirurških vzorcih ščitnice le 0.07%.²¹ Histokemija in elektronska mikroskopija lahko le redkokdaj pojasnita, ali gre za primarni ali sekundarni svetlocelični tumor ščitnice, izredno pomemben pa je v diferencialni diagnostiki imunohistokemični dokaz tiroglobulina.²² Pri interpretaciji imunohistokemičnih rezultatov pa se je treba zavedati dveh omejitev. V primarnih svetloceličnih tumorjih ščitnice je pozitivna reakcija na tiroglobulin dostikrat vidna le v redkih celicah, kar lahko ob neprimernem vzorčenju privede do lažno negativnih rezultatov,^{1, 23} po drugi strani pa je treba upoštevati možnost lažno pozitivnega rezultata, do katerega lahko pride zaradi tega, ker lahko celice metastatskega tumorja fagocitirajo tiroglobulin, ki se sprošča iz ortotopnih folikularnih celic, ujetih v tumor.^{1, 24} Kljub naštetim omejitvam ostaja imunohistokemična preiskava najpomembnejša metoda pri razločevanju med primarnimi in sekundarnimi svetloceličnimi tumorji ščitnice.

Literatura

1. Carcangiu ML, Sibley RK, Rosai J. Clear cell change in primary thyroid tumors. A study of 38 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; **9**: 705-22.
2. Schröder S, Böcker W. Clear-cell carcinomas of thyroid gland: A clinicopathological study of 13 cases. *Histopathology* 1986; **10**: 75-89.
3. Stoll W, Lietz H. Zur Kenntnis und Problematik des hellzelligen Adenomes in der Schilddrüse. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1973; **361**: 163-73.
4. Sobel HJ, Lamovec J, Us-Krašovec M, Žitnik V. Benign clear cell thyroid tumor with "balloon cell" change. Evidence suggesting its pathogenesis. *Ultrastruct Pathol* (v tisku).
5. Meissner WA, Warren S. Tumors of the thyroid gland. In: *Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 4*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1969: 93-4.
6. Rosai J. *Ackerman's surgical pathology*, 7th ed. St. Louis: V.C.Mosby, 1989: 422-2.

7. Landon G, Ordoñez NG. Clear cell variant of medullary carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol* 1985; **16**: 844-7.
8. Chan KTK. Clear cell follicular adenoma of the thyroid. *J Surg Oncol* 1987; **34**: 170-1.
9. Fisher ER, Kim WS. Primary clear cell thyroid carcinoma with squamous features. *Cancer* 1977; **39**: 2497-502.
10. Valenta LJ, Michel-Bechet M. Electron microscopy of clear cell thyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1977; **101**: 140-4.
11. Schröder S, Hüselmann H, Böcker W. Lipid-rich cell adenoma of the thyroid gland. Report of a peculiar thyroid tumour. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1984; **404**: 105-8.
12. Toth K, Peter I, Kremmer T, Sugar J. Lipid-rich cell thyroid adenoma: histopathology with comparative lipid analysis. *Virchows Arch (A)* 1990; **417**: 273-6.
13. Variakojis D, Getz ML, Paloyan E, Straus FH. Papillary clear cell carcinoma of the thyroid gland. *Hum Pathol* 1975; **6**: 384-9.
14. Dickersin GR, Vickery AL, Smith SB. Papillary carcinoma of thyroid, oxyphylic cell type, "clear cell" variant: a light- and electron-microscopic study. *Am J Surg Pathol* 1980; **4**: 501-9.
15. Nesland JM, Sobrinho-Simoes M, Holm R, Sambade MC, Johannesen JV. Hurthle-cell lesions of the thyroid: A combined study using transmission electron microscopy, scanning electron microscopy and immunocytochemistry. *Ultrastruct Pathol* 1985; **8**: 269-90.
16. Ishimaru Y, Fukuda S, Kurano R, Miura K, Tajiri J, Maeda K. Follicular thyroid carcinoma with clear cell change showing unusual ultrastructural features. *Am J Surg Pathol* 1988; **12**: 240-6.
17. Schröder S, Böcker W, Hüselmann H. Adenolipoma (thyrolipoma) of the thyroid gland. Report of two cases and review of the literature. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1984; **404**: 99-103.
18. Mendelsohn G. Signet ring-simulating microfollicular adenoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1984; **7**: 705-8.
19. Rigaud C, Bogomoletz WV. "Mucin secreting" and "mucinous" primary thyroid carcinomas: Pitfalls in mucin histochemistry applied to thyroid tumors. *J Clin Pathol* 1987; **40**: 890-5.
20. Schröder S, Böcker W. Signet-ring-cell thyroid tumors. Follicle cell tumors with arrest of folliculogenesis. *Am J Surg Pathol* 1985; **9**: 619-29.
21. Green LK, Ro JY, Mackay B, Ayala AG, Luna MA. Renal cell carcinoma metastatic to the thyroid. *Cancer* 1989; **63**: 1810-5.
22. Civantos F, Albores-Saavedra J, Nadji M, Morales AR. Clear cell variant of thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1984; **8**: 187-92.
23. Harach HR, Fransilla KD. Thyroglobulin in follicular thyroid carcinoma: Relationship to the degree of differentiation and cell type. *Histopathology* 1988; **13**: 43-54.
24. Dayal Y, Ucci AA, Safaai H, Pohl D. Thyroglobulin and clear cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1986; **10**: 70-2.

Aspiracijska biopsija v diagnostiki anaplastičnega karcinoma ščitnice

Aspiration biopsy in diagnosis of anaplastic thyroid carcinoma

Marija Us-Krašovec,¹ Marija Auersperg,¹ Rastko Golouh,¹ Ljudmila Oblak-Ruparčič,¹ Nikola Bešić,¹ Irena Hočevnar-Boltežar²

¹ Onkološki inštitut, Ljubljana

² Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, KC Ljubljana

Izhodišča: Anaplastični karcinom je najbolj maligna oblika karcinoma ščitnice. Hitra, agresivna rast z zgodnjo infiltracijo v okolna tkiva omejuje kirurško biopsijo. Zato za mikroskopsko preiskavo uporabimo namesto kirurške aspiracijske biopsije.

Metode: Vzorec za mikroskopsko preiskavo so odvzeli s tanko iglo (zunanjí premer 0,6-0,8 mm) pri 113 od 137 bolnikov z anaplastičnim karcinomom ščitnice, ki so se zdravili na Onkološkem inštitutu v letih od 1972 do 1992 s sumom na anaplastični karcinom. Iz aspirata so naredili razmaze, ki so jih barvali po predhodni fiksaciji po metodi Giemsa, včasih tudi po metodi Papanicolaoua. Fenotip tumorskih celic so v 25 primerih skušali dokazati z imunocitokemičnimi reakcijami.

Rezultati: Z aspiracijsko biopsijo so pri 107 od 113 bolnikov (94,7%) diagnosticirali maligni tumor in ga pri 90 (84,1%) opredelili kot anaplastični karcinom ščitnice. V razmazih anaplastičnega karcinoma so ugotovili tri morfološke vzorce: pleomorfno-celični, okroglocelični in vretenastocelični.

Zaključek: Aspiracijska biopsija je zanesljiva, praktična in varna metoda. Pri več kot 90% bolnikov z anaplastičnim karcinomom ščitnice prihrani kirurško biopsijo in omogoči, da bolnika pričnemo takoj zdraviti.

Gljučne besede: ščitnica, anaplastični karcinom, diagnostika, aspiracijska biopsija

Background: Anaplastic carcinoma is the most malignant thyroid tumour. Its rapid and aggressive growth with early invasion of the surrounding structures makes surgical biopsy difficult. Fine needle aspiration biopsy is a method of choice in such patients.

Methods: Fine needle aspiration biopsy was performed in 113 out of 137 patients with anaplastic carcinoma treated at the Institute of Oncology between 1972-1992. The aspirated material was smeared, fixed and stained according to Giemsa and Papanicolaou methods. In 25 cases cell phenotype was evaluated immunocytochemically.

Results: The diagnosis of malignant tumour was stated in 107 out of 113 patients (94.7%) and anaplastic carcinoma was diagnosed in 90 patients (84.1%). The different cell patterns were observed in smears: pleomorphic, round and spindle shaped.

Conclusions: Fine needle aspiration biopsy is a reliable, practical and safe diagnostic method. Its use may substitute for surgical biopsy in over 90% of patients with anaplastic carcinoma of the thyroid thus enabling immediate treatment of the patient.

Key words: thyroid, anaplastic carcinoma, diagnosis, aspiration biopsy

Uvod

Anaplastični karcinom ščitnice (AKŠ) uvrščamo med najbolj maligne človeške tumorje. Tumor raste hitro, agresivno, zgodaj infiltrira okolna

tkiva in organe, kljub zdravljenju je petletno preživetje manjše od 1%.¹ Bolezen ni pogosta. Med malignimi tumorji ščitnice, ki predstavljajo okoli 1% vseh malignih tumorjev, je delež AKŠ 5-17%.²⁻⁵

AKŠ ima značilno klinično sliko. Bolniki, med katerimi je več žensk, so praviloma starejši od 50 let. Okoli 60-80% bolnikov navaja v

anamnezi nenadno in naglo rast več let trajajoče golše, drugi pa naglo rast poprej normalne ščitnice. Tumor je čvrst, fiksiran, zajema večji del ščitnice ali vso ščitnico. Zaradi infiltrativne rasti so v ospredju lokalni, tako imenovani simptomi 3 D: disfagija, dispneja in disfonija.⁶ Tumor je večinoma neoperabilen. Mikroskopsko diagnozo AKŠ postavimo z aspiracijsko biopsijo (AB), ki ne obremenjuje bolnika. Obenem se izognemo možnim zapletom diagnostične kirurške biopsije. V prispevku analiziramo naše izkušnje s citopatološko diagnozo AKŠ.

Material in metode

V obdobju 1972-1992 smo v citopatološkem laboratoriju Onkološkega inštituta v Ljubljani pregledali vzorce AB 113 bolnikov z AKŠ, ki so se zdravili na našem inštitutu.

AB smo opravili s tanko iglo z zunanjim premerom 0,6-0,8 mm in 10 ccm brizgalko. Razmaze vzorcev smo fiksirali suho na zraku in jih barvali po metodi Giemsa. V nekaterih primerih smo del preparatov fiksirali mokro v mešanici etanol-etra ali po fiksativu Delaunaya in jih barvali po metodi Papanicolaoua. Fenotip malignih celic smo poskušali opredeliti pri 25 bolnikih s protitelesom TG 20, TG 12 (Stanta, Trst) in pri 3 bolnikih z imunoreakcijo na citokeratin (Dako Copenhagen) z uporabo avidin-biotinske tehnike. Vzorci štirih bolnikov z AKŠ niso vključeni v obdelavo, ker so izgubljeni.

Pri 67 od 113 bolnikov (53,9%) je bila bolezen kasneje potrjena tudi z mikroskopsko preiskavo tkivnega vzorca: pri 17 bolnikih (25,3%) pred zdravljenjem, pri 28 (41,8%) po predhodnem zdravljenju s citostatiki in/ali obsevanjem in pri 22 bolnikih ob avtopsiji (32,8%).

Rezultati

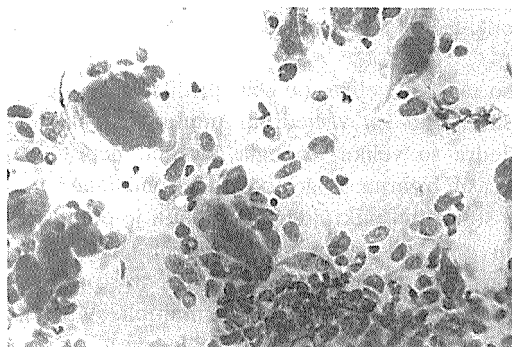
Pri 3 od 113 bolnikov (2,7%) z AB nismo dobili ustreznega vzorca za mikroskopsko preiskavo, pri 3 bolnikih (2,7%) diagnoza ni bila dokončna, postavljen je bil samo sum na maligni proces, pri 107 bolnikih (94,7%) pa smo

diagnosticirali maligni tumor. Pri 6 od 107 bolnikov (5,6%) malignega procesa nismo mogli natančneje opredeliti, pri 2 (1,9%) nismo mogli zanesljivo diferencirati med AKŠ in malignim tumorjem mehkih tkiv, pri enem bolniku pa med AKŠ in medularnim karcinomom, pri 2 bolnikih (1,9%) smo opredelili tumor kot slabo diferenciran epidermoidni karcinom, pri 6 (5,6%) kot slabo diferenciran organoidni karcinom in pri 90 (84,1%) kot AKŠ. Imunoreaktivne celice na tiroglobulin smo našli v 9 od 25 (36,0%) testiranih tumorjev, imunoreakcija na keratin pa je bila pozitivna pri 2 od 3 testiranih vzorcev.

Morfološki vzorec AKŠ

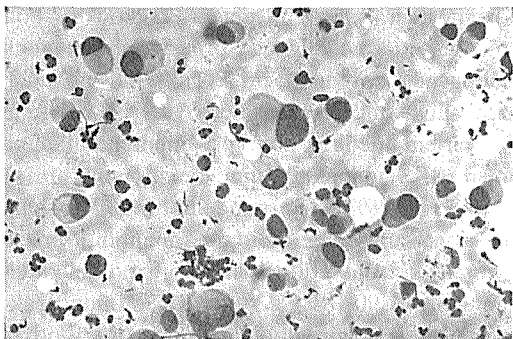
AKŠ ima v razmazih AB, barvanih po metodi Giemsa, tri dokaj izrazite morfološke vzorce (slika 1, 2, 3): 1. pleomorfno-celični (PC), sestavljen in okroglih, vretenastih in poligonalnih celic, 2. okroglocelični (OC) in 3. vretenastocelični (VC). V naši seriji je bil najbolj pogost vzorec PC s 44 primeri, vzorcev OC je bilo 31, VC 7, pri 15 vzorcih pa so v razmazu prevladovali celice slabo diferenciranega organoidnega karcinoma.

Mikroskopska slika morfoloških vzorcev, zlasti prvih dveh, je zelo pestra. Celice so v glavnem disociirane, včasih v neorganiziranih gručah ali ob fragmentih kapilar. Maligne celice



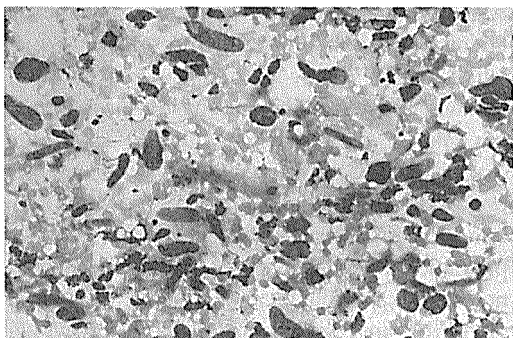
Slika 1. Anaplastični karcinom ščitnice. Pleomorfni vzorec. Preparat št. 1865/89, aspiracijska biopsija, Giemsa, originalna pov. 25 × 4.

Figure 1. Anaplastic thyroid carcinoma. Pleomorphic pattern. Slide No. 1865/89, aspiration biopsiy, Giemsa, orig. magnif. 25 × 4.



Slika 2. Anaplastični karcinom ščitnice, okroglocelični vzorec. Preparat št. 4613/76, aspiracijska biopsija, Giemsa, originalna pov. 25×4 .

Figure 2. Anaplastic thyroid carcinoma, round cell pattern. Slide No. 4613/76, aspiration biopsy, Giemsa, orig. magnif. 25×4 .



Slika 3. Anaplastični karcinom ščitnice, vretenasto-celični vzorec. Preparat št. 6866/85, aspiracijska biopsija, Giemsa, originalna pov. 25×4 .

Figure 3. Anaplastic thyroid carcinoma, spindle cell pattern. Slide No. 6866/85, aspiration biopsy, Giemsa, orig. magnif. 25×4 .

so različno velike, od celic pritlikavk do gigant-skih, eno- in večjedrnih tumorskih velikank. Jedra so velika, okrogla, ovalna, nepravilna, včasih bizarna. Pogosto najdemo maligne celice s številnimi mikrojedri. Kromatin je pomnožen in grob ali pa je fino zrnat in enakomerno razporejen po vsem jedru. Nukleoli so povečani, včasih gigantski ali pa multipli. V večini vzorcev so mitoze. Zanimivo je, da je v večini vzorcev citoplazma tumorskih celic zmerna do obilna in da je celična membrana večinoma ohranjena.

Poleg malignih celic so v razmazih lahko kapilare, fragmenti miksomatozno spremenjene

strome, nevtrofilni granulociti, eozinofilni granulociti, makrofagi, eritrociti in detritus. V nekaterih vzorcih je izrazita levkofagocitoza tumorskih celic. V 7 vzorcih PC smo našli tujkove velikanke, v 9 pa velikanke osteoklastičnega tipa.

Razpravljanje

Stara patološka klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je ločila pri anaplastičnem (nediferenciranem) karcinomu ščitnice drobnocelični in velikocelični tip. Danes večina zanika obstoj drobnoceličnega karcinoma, zato ga klasifikacija SZO iz leta 1989 ne navaja več.⁷ Z elektronsko-mikroskopskimi in imunocitokemičnimi preiskavami so dokazali, da so drobnocelični karcinomi v ščitnici večinoma ne-Hodgkinovi limfomi, medularni karcinomi ali metastaze. Redki drobnocelični karcinom folikularnega izvora, tzv. inzularni karcinom, je biološko manj agresiven kot velikocelični AKŠ in ga zato uvrščamo med intermediarne, slabo diferencirane karcinome ščitnice.^{1, 6-8}

Histološki vzorec AKŠ je lahko zelo različen. Večinoma opisujejo velikocelični, vretenasto-celični in skvamoidni vzorec ali njihovo kombinacijo. Klinično-patološke korelacije so pokazale, da so vsi morfološki tipi AKŠ enako agresivni.⁴ V razmazu AB najdemo podobno sliko.⁹⁻¹⁴ Mikroskopska slika iz izrazito malignimi, okroglimi, poligonalnimi ali vretenastimi celicami, z nepravilnimi, bizarnimi, hiperkromnimi jedri, številnimi mitozami, pogosto patološkimi, vnetno infiltracijo in razpadom je impresivna in v skladu z agresivno rastjo tumorja. Ob ustreznih kliničnih podatkih je citopatološka diagnoza iz takega vzorca enostavna in zanesljiva. Korelacija naših originalnih citopatoloških diagnoz s histopatološkim izvidom je pokazala v 20-letnem obdobju 84.1 procentno diagnostično natančnost. Cornillot, Luze in Chang so poročali v manjših serijah o 80,7, 83,9 in 90 procentni diagnostični natančnosti.¹⁵⁻¹⁷

Diagnostično zanesljivost AB pri AŠK omejuje predvsem način odvzema vzorca, ker se z AB, ki jo izvajamo slepo, ne moremo izogniti pogostim vnetnim infiltratom, nekrozi in krva-

vitvam. Včasih ovira odvzem vzorca tudi izrazita dezmozplazija. Vzorec lahko vsebuje le redke maligne celice med vnetnim infiltratom in nekrotičnim drobirjem, samo vnetne celice in nekrozo, ali pa je prazen, predvsem pri dezmozplastičnih tumorjih. V naši skupini bolnikov smo imeli 2,6% neuspešnih AB, Luze s sodelavci pa poroča o 12,0% vzorcev, ki so vsebovali samo nekrotičen material.¹⁵ Zaradi slabih vzorcev diagnoza ni bila dokončna pri 3 (2,7%) naših bolnikih, pri 6 (5,6%) pa malignega tumorja nismo mogli histogenetsko opredeliti.

Za reprezentativni diagnostični vzorec moramo punktirati tumor na več mestih.¹⁸ AB z več mest je zlasti pomembna pri slabo diferenciranih karcinomih s prehodom v AKŠ, ker je anaplastična komponenta lahko prisotna samo v manjšem otočku.^{18, 19} Pri 6 naših bolnikih z AB nismo zajeli anaplastične komponente in smo opredelili tumor kot slabo diferencirani karcinom. Kljub temu, da bolnike s slabo diferenciranim karcinomom in tiste z AKŠ zdravimo enako agresivno, je pravilna diferenciacija boleznih pomembna za epidemiološke in klinično-patološke študije.

Če mikroskopska slika in klinični potek boleznih nista povsem tipična za AKŠ, moramo v diferencialni diagnozi upoštevati tudi druge primarne malignome ščitnice ali metastaze. Med primarnimi tumorji je to predvsem medularni karcinom z vretenastocelično populacijo ali njegova anaplastična oblika.²⁰⁻²² Maligni tumorji mehkih tkiv v ščitnici so zelo redki. Čeprav je primarni osteogeni sarkom izjemno redek, ga moramo vseeno upoštevati pri vzorcu PC z osteoklastičnimi velikankami, pa tudi druge maligne tumorje mehkih tkiv.²³ Willems s sod. opozarja na možnost zamenjave AKŠ z reaktivnim procesom, predvsem če je vzorec reven.¹⁰ V ščitnico lahko zasevajo karcinomi pljuč, ledvice, dojke, maligni melanomi pa tudi drugi karcinomi.^{24, 25} Pri nejasni diferencialni diagnozi skušamo dokazati folikularni fenotip celic z imunocitokemično reakcijo na tiroglobulin.

Koliko so celice pri AKŠ še imunoreaktivne, iz dosedanjih analiz ni povsem jasno: v nekaterih niso našli imunoreaktivnih celic, v drugih

pa v več kot v 50% testiranih tumorjev.^{2, 6, 26-29} Epitelijsko naravo tumorja dokažemo bolj zanesljivo z reakcijo na citokeratin, ki je po podatkih v literaturi jasno pozitivna v skoraj 80%.²⁶⁻²⁹ Če sumimo na metastazo drugega karcinoma, moramo uporabiti več tumorskih označevalcev.

Zaradi dihalne stiske, ki jo povzroča infiltrativna rast tumorja, pogosto ni mogoče napraviti kirurške biopsije. Zaradi možnih zapletov, kot sta krvavitev ali pospešena rast tumorja v operacijskem področju, se kirurške biopsije izogibamo (slika 4). Po kirurškem posegu moramo tudi odložiti začetek zdravljenja. Vsem tem nevšečnostim se izognemo z aspiracijsko biopsijo. AB s tanko iglo je enostaven in hiter poseg, ob katerem ne potrebujemo anestezije. Ker je priprava vzorca za mikroskopsko preiskavo prav tako enostavna in hitra, lahko napravimo diagnozo v manj kot eni uri. Zato je AB pri teh bolnikih metoda izbora. Z njo se lahko izognemo kirurški biopsiji pri več kot 90% bolnikov.



Slika 4. Rast tumorja v operacijski brazgotini.
Figure 4. Tumor growth in the operative scar.

Literatura

1. LiVolsi V. Pathology of thyroid disease. In: Falk SA ed. *Endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. Chapter 8. New York: Raven Press, 1990: 127-75.
2. Ordonez NG, Hickey RC, Samaan NA. Anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer Bull* 1987; **39**: 318-23.
3. Kramar JB, Wels SA. Thyroid carcinoma. *Adv Surg* 1989; **22**: 195-224.

4. Bešić N. *Vpliv zdravljenja na preživeje bolnikov z anaplastičnim karcinomom ščitnice*. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1991.
5. *Incidenca raka v Sloveniji 1989*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 1993.
6. Carcangiu ML, Steper T, Zampi C, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1985; **8**: 135-57.
7. Hedinger C, Williams DE, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989; **63**: 908-11.
8. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinoma. *Cancer* 1983; **52**: 1849-55.
9. Lowhagen T, Sprenger E. Cytologic presentation of thyroid tumor in aspiration biopsy smear. *Acta Cytol* 1974; **18**: 192-7.
10. Willems JS, Lowhagen T, Palombini L. The cytology of a giantcell osteoclastoma-like malignant thyroid neoplasm. *Acta Cytol* 1979; **23**: 214-6.
11. Schneider V, Frable WJ. Spindle and giant cell carcinoma of the thyroid: cytologic diagnosis by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1980; **24**: 184-9.
12. Berry B, Macfarlane J, Chan N. Osteoclastoma like anaplastic carcinoma of the thyroid diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1990; **34**: 248-50.
13. Kaur A, Jayaram G. Thyroid tumors: cytomorphology of medullary, clinically anaplastic, and miscellaneous thyroid neoplasms. *Diagn Cytopathol* 1990; **6**: 383-9.
14. Guarda LA, Peterson EC, Hall W, Baskin J. Anaplastic thyroid carcinoma: cytomorphology and clinical implications of fineneedle aspiration. *Diagn Cytopathol* 1991; **7**: 63-7.
15. Cornillot M, Cappelaere P, Granier AM, Houcke M, Triplet I. Diagnostic cytologique des cancers de la thyroïde. *Lille Medical* 1977; **22**: 366-71.
16. Luze T, Totsch M, Bangerl I et al. Fine needle aspiration cytodiagnosis of anaplastic carcinoma and malignant haemangioendothelioma of the thyroid in an endemic goitre area. *Cytopathol* 1990; **1**: 305-10.
17. Chang TC, Lian KY, Kuo SH, Chang CC, Chen FW. Anaplastic thyroid carcinoma: review of 24 cases, with emphasis on cytodiagnosis and leukocytosis. *Taiwan J Hsuen Hut Tsa Chih* 1989; **88**: 551-6.
18. Backdahl M, Wallin G, Lowhagen T, Auer G, Granberg PO. Fineneedle biopsy cytology and DNA analysis. *Surg Clin N Amer* 1987; **67**: 197-211.
19. Vinette DSJ, Macdonald LL, Yazdi HM. Papillary carcinoma of the thyroid with anaplastic transformation: diagnostic pitfalls in fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 1991; **7**: 75-8.
20. Kakudo K, Miyachi A, Ogihara T et al. Medullary carcinoma of the thyroid, giant cell type. *Arch Pathol Lab Med* 1978; **101**: 445-7.
21. Nieuwenhuijzen-Kruseman AC, Bosman FT, Vanbergen-Henegonn JC, Cramer-Knijneburg G, Brutel DE, De La Rivere G. Medullary differentiation of anaplastic thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1982; **77**: 541-7.
22. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI, Smith MJ. Cytopathologic features of medullary carcinoma of the thyroid. *Acta Pathol Lab Med* 1984; **108**: 156-9.
23. Syrjanen KJ. Fine needle aspiration cytology of the thyroid osteosarcoma: report of a case. *J Cancer Res Clin Oncol* 1980; **96**: 319-23.
24. Chacho MS, Greenbaum E, Moussouris H, Schreiber K, Koss L. Value of aspiration cytology of the thyroid in metastatic disease. *Acta Cytol* 1987; **31**: 705-12.
25. Schmid KW, Hittmair A, Ofner C, Totsch M, Ladurner D. Metastatic tumors in fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Acta Cytol* 1991; **35**: 722-4.
26. Venkatesh SSY, Ordonez NG, Schultz P, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990; **66**: 321-30.
27. Shvero J, Gal R, Avidor I, Hadar T, Kesler E. Anaplastic thyroid carcinoma: a clinical, histologic, and immunohistochemical study. *Cancer* 1988; **62**: 319-25.
28. Hurlimann I, Gardiol D, Scazziga B. Immunohistology of anaplastic thyroid carcinoma: a study of 43 cases. *Histopathology* 1987; **11**: 567-80.
29. Wilson NW, Pambakian H, Richardson TC, Stokoe MR, Makin CA, Heyderman E. Epithelial markers in thyroid carcinoma: an immunoperoxidase study. *Histopathology* 1986; **10**: 815-29.

Predoperativna citopatološka diagnoza medularnega karcinoma ščitnice

Preoperative cytopathological diagnosis of medullary thyroid carcinoma

Marija Us-Krašovec, Marija Auersperg, Rastko Golouh, Damjan Bergant, Veronika Klobovec-Prevodnik

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišče: Pri familiarni obliki medularnega karcinoma ščitnice so pogoste multiple endokrine neoplazme - MEN: pri tipu MEN IIa feokromocitom in hiperparatiroidizem, pri MEN IIb feokromocitom, multipli mukozni nevrinomi in ganglionevromatoza. Feokromocitom in hiperparatiroidizem moramo najprej zdraviti. Zato je pomembna predoperativna diagnoza medularnega karcinoma ščitnice, ki jo lahko postavimo s citopatološko preiskavo vzorca aspiracijske biopsije.

Material in metode: Pregledali so vzorce aspiracijske biopsije 41 bolnikov s tumorjem v ščitnici. Preparati so bili barvani po metodi Giemsa in Papanicolaou in s specialnimi tehnikami: kongo rdeče, Grimeliusova metoda, imunocitokemična reakcija na kalcitonin in karcinoembrionalni antigen.

Rezultati: Pri 95,1% bolnikov so s citopatološko preiskavo diagnosticirali maligni tumor, pri 4,9% bolnikov pa je bil izvid suspekten. Diagnozo medularnega karcinoma so postavili pri 87,8% bolnikov.

Sklep: Citopatološka diagnoza medularnega karcinoma ščitnice je ob uporabi metode barvanja po Giemsi in imunocitokemične reakcije na kalcitonin in karcinoembrionalni antigen hitra, enostavna in točna.

Ključne besede: medularni karcinom, ščitnica, aspiracijska biopsija, citopatološka diagnoza

Background: Familial form of medullary thyroid carcinoma is often clinically expressed as multiple endocrine neoplasia - MEN. In MEN IIa type medullary carcinoma occurs in association with pheochromocytoma and parathyroid hyperplasia, in MEN IIb patients may have pheochromocytoma, multiple mucosal neuromas and diffuse ganglioneuromas. Pheochromocytoma and hyperparathyroidism must be treated first. Preoperative cytopathologic diagnosis of medullary carcinoma facilitates screening for associated endocrine neoplasms.

Material and methods: Fine needle aspirates of 41 patients with thyroid tumours were examined. The smears were stained according to the Giemsa and Papanicolaou methods, and by special techniques such as Congo red, Grimelius method and immunocytochemical reaction for calcitonin and CEA.

Results: Malignant tumor was diagnosed in 95.1% of patients and suspected in 4.9%. In 87.8 a correct diagnosis of medullary thyroid carcinoma was given.

Conclusion: Cytopathologic diagnosis of medullary thyroid carcinoma, when employing Giemsa staining and immunocytochemical reaction for calcitonin and CEA, is easy and accurate.

Key words: medullary carcinoma, thyroid gland, aspiration biopsy, cytopathologic diagnosis

Uvod

Medularni karcinom nastane iz parafolikularnih celic C ščitnice in se morfološko, biološko in po biosintetski aktivnosti razlikuje od ostalih karcinomov ščitnice, ki izvirajo v folikularnem epiteliju.

Naslov avtorice: Prof. dr. Marija Us-Krašovec, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61105 Ljubljana, Slovenija.

Klinično ločimo dve obliki medularnega karcinoma ščitnice (MKŠ) - sporadično in familiarno. Pri familiarni obliki so pogoste multiple endokrine neoplazme (MEN). Pri tipu MEN IIa najdemo ob MKŠ feokromocitom in hiperparatiroidizem, pri MEN IIb tipu pa poleg feokromocitoma še multiple mukozne nevrone in ganglionevromatozo.¹

Med številnimi produkti biosinteze tumorskih

celic sta najpomembnejša kalcitonin (TC) in karcinoembrionalni antigen (CEA). Oba sta dobra tumorska označevalca, ki pomagata pri diagnozi in kontroli bolnikov po zdravljenju.²

Predoperativna diagnoza MKŠ je pomembna predvsem pri sindromu MEN, ker moramo najprej zdraviti feokromocitom in hiperparatiroidizem. Predoperativno morfološko diagnozo MKŠ lahko dobimo pred vsemi drugimi preiskavami z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (AB). Visoko zanesljivost citopatološke preiskave te bolezni potrjujejo tudi naše izkušnje, ki jih predstavljamo v tem prispevku.

Material in metode

V času od 1969-1992 smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani sprejeli na zdravljenje 53 bolnikov z MKŠ. V predoperativnem diagnostičnem postopku smo z AB odvzeli vzorec za mikroskopsko preiskavo pri 41 bolnikih s primarnim tumorjem v ščitnici. Pri šestih bolnikih smo punkturali recidivni tumor in pri dveh povečano bezgavko na vratu. V analizi diagnostične zanesljivosti citopatološke preiskave in morfoloških značilnosti MKŠ v vzorcih aspiracijske biopsije smo upoštevali samo primarne tumorje.

Iz aspiriranega celičnega vzorca smo naredili razmaze in jih po fiksiranju barvali po metodi Giemsa, nekatere tudi po metodi Papanicolaou. V diferencialno diagnostičnem postopku smo uporabljali reakciji s kongo rdečim (3 primeri), Grimeliusovo reakcijo (8 primerov), imunocitokemično reakcijo za dokaz kalcitonina (30 primerov) in CEA (6 primerov).

Diagnoza MKŠ je bila potrjena s histopatološko preiskavo pri 39 bolnikih. Dva bolnika s familiarno obliko MKŠ sta odklonila operacijo. Pri obeh je bil dokazan feokromocitom in zvišan nivo kalcitonina v serumu.

Rezultati

Pri 36 od 41 bolnikov (87,8%) s primarnim tumorjem v ščitnici smo z AB dobili bogat ali zmerno celularni vzorec, pri 5 (12,2%) bolnikov pa je vzorec vseboval malo celic.

Pri 39 bolnikih (95,1%) smo s citopatološko

preiskavo diagnosticirali maligni tumor, pri 2 (4,9%) pa je bil izvid zaradi revnega vzorca le suspekten. Diagnozo MKŠ smo postavili v 97,8% vzorcev.

Od 41 smo napačno opredelili 4 primere (dva leta 1976 in dva leta 1978); v enem primeru iz leta 1990 pa bolezni nismo mogli opredeliti zaradi slabega vzorca.

S ponovno analizo preparatov smo želeli natančneje spoznati značilnosti vzorca aspiracijske biopsije MKŠ. Ponovno smo pregledali preparate 40 bolnikov; preparatov enega bolnika nismo našli v arhivu.

V razmazih vzorcev AB smo našli okrogle, vretenaste ali poligonalne celice (slika 1, 2 in 3). Najbolj pogosto, v 23 primerih (47,9%) so v razmazu prevladovale okrogle celice, v 9 (18,7%) vretenaste, v 16 primerih (33,3%) pa je bila tumorska populacija sestavljena iz okroglih, vretenastih in poligonalnih celic.

Tudi ureditev celic je bila različna. V 12 vzorcih (42,5%) so bile celice povsem disociirane, v 19 (47,5%) so poleg disociiranih bile tudi neorganizirane skupine in manjše, žlezam, foliklom ali rozetam podobne skupine, v 4 primerih (10%) pa so bile celice v povezkih. Povsem disociirana je navadno okroglo-celična populacija, vretenastocelične pa so navadno v povezkih. V vseh vzorcih prevladujejo enojedrne celice, ki so dokaj enakomerno velike, praviloma pa najdemo med njimi manjše število 2-3 jedrnih celic in posameznih enojedrne tumorske velikanke. Celična populacija je izjemoma izrazito pleomorfna.

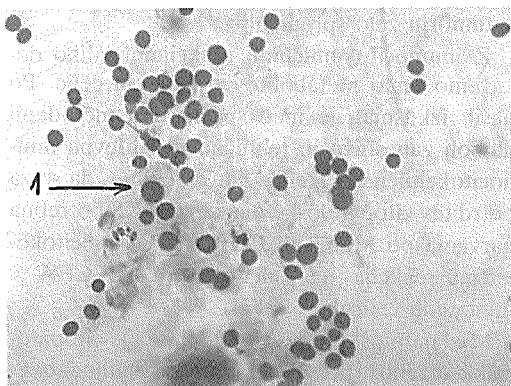
Jedra celic so pravilna, zmerno hiperkromna. V 22 primerih (55%) smo v jedrih našli citoplazmeske inkluzije. V 39 vzorcih (97,5%) smo našli celice z obilnejšo citoplazmo, ki si pahljačasto širi nad ekscentrični, skoraj povsem na rob celične membrane potisnjenim jedrom (slika 1). Citoplazma teh »plazmacitoidnih« celic je dobro omejena, v njej smo v 77,5% primerov našli drobna eozinofilno obarvana zrnca, prahu podobno eozinofilno vsebino ali pa je bila vsa citoplazma enakomerno eozinofilno obarvana. Poleg plazmacitoidnih celic smo v 34 vzorcih (85%) našli celice z 1-2, zelo redko s 3 citoplazemskimi podaljški. Včasih imajo

tudi te celice eozinofilna zrnca. Med celicami smo v 35 primerih (87,5 %) našli različno velike krpe in jezera eozinofilno ali vijolično obarvane, amiloidu podobne homogene substance. V 14 primerih (29,1 %) je bilo te substance zelo malo.

S kongo rdečim smo dokazali amiloid v vseh treh primerih, na katerih smo preizkusili metodo. Z Grimeliusovo reakcijo smo v osmih primerih poskušali dokazati nevrosekrecijska zrnca. Pri vseh smo ugotovili pozitivno reakcijo v različno velikem številu celic. Imunocitokemične reakcije na kalcitonin (30/30) in CEA (6/6) so bile pozitivne v vseh primerih.

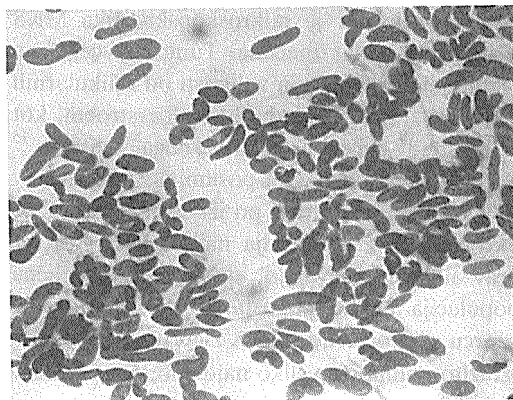
Razpravljanje

Po letu 1959, ko je Hazard opredelil medularni karcinom³ kot posebno obliko karcinoma ščitnice, so sledile klinične in klinično patološke študije, ki so originalno mikroskopsko sliko MKŠ razširile in dopolnile s številnimi histološkimi variantami. Poleg klasičnega vzorca rasti majhnih, okroglih celic v solidnih otočkih, med katerimi je fibrozna stroma z vložki amiloida, so opisali MKŠ s folikularnim, papilarnim in trabekularnim vzorcem rasti,^{4,5,6} mešani foliku-



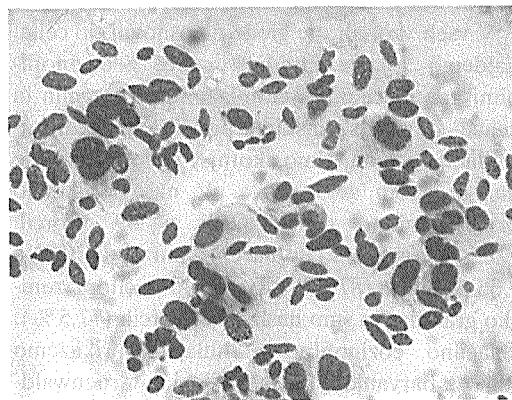
Slika 1. Medularni karcinom ščitnice, okroglocelični vzorec s plazmacitoidno celico (1). Preparat št. 3540/80, aspiracijska biopsija, Giemsa, originalna povečava 25 × 4.

Figure 1. Medullary thyroid carcinoma, round cell pattern with plasmacytoid cell (1). Slide No. 3540/80, fine needle aspiration biopsy, Giemsa, orig. magnif. 25 × 4.



Slika 2. Medularni karcinom ščitnice, vretenasto celični vzorec. Preparat št. 6848/87, aspiracijska biopsija, Giemsa, originalna povečava 25 × 4.

Figure 2. Medullary thyroid carcinoma, spindle cell pattern. Slide No. 6848/87, fine needle aspiration biopsy, orig. magnif. 25 × 4.



Slika 3. Medularni karcinom ščitnice, pleomorfen celični vzorec. Preparat št. 5665/85, aspiracijska biopsija, originalna povečava 25 × 4.

Figure 3. Medullary thyroid carcinoma, pleomorphic cell pattern. Slide No. 5665/85, orig. magnif. 25 × 4

larni in papilarni karcinom z amiloidno stromo,⁷ anaplastično obliko MKŠ^{8,9} in MKŠ s sekrecijo mukusa.^{10,11} Poleg okroglih celic so pri MKŠ našli poligonalne, vretenaste, svetle, oksifilne in skvamoidne celice.¹²

Zaradi tako širokega spektra celic in mikroarhitekture so za zanesljivo diagnozo MKŠ ob svetlobnooptični preiskavi potrebne še specialne citokemične, imunocitokemične, elektronskomikroskopske in v nekaterih primerih celo molekularno-biološke tehnike.^{13,14}

V vzorcih AB je mikroskopska slika MKŠ raznolika, vendar značilna. Tumorske celice se razlikujejo po obliki in velikosti od folikularnih celic in so, kot je poudaril Soederoestroem, kot tujki med celicami folikularnega epitelija.¹⁵ Zato iz vzorca AB vsaj posumimo na MKŠ.

V naši seriji, pa tudi po izkušnjah drugih, je okroglocelična populacija najbolj pogosta, čeprav nekateri navajajo, da je mešanocelična populacija enako pogosta.^{5, 16-21} Celice so v vzorcu enakomerno velike, zmerno polimorfne. Izrazito polimorfno sliko najdemo le izjemoma. Jedra so pretežno pravilna, zmerno hiperkromna. Citoplazemske inkluzije v jedru, značilnost papilarnega karcinoma ščitnice, najdemo pogosto, po naših izkušnjah in po podatkih iz literature v več kot 50%.^{15, 21} Med enojedrnimi celicami so posejane posamezne 2-3 jedrne celice in enojedrne tumorske velikanke.

V vseh vzorcih, ne glede na osnovni tip celic, najdemo "plazmacitoidne" celice z eozinofilnimi granulacijami v citoplazmi ali brez njih in celice s citoplazemskimi podaljški. Plazmacitoidne celice najdemo skoraj v vseh vzorcih, le da so včasih zelo redke. V naši seriji smo plazmacitoidne celice našli v 39 vzorcih (97,5%), celice s citoplazemskimi podaljški pa v 35 primerih (87,5%). Eozinofilno citoplazemsko granulacijo smo našli v 31 vzorcih (77,5%). Značilno eozinofilno granulacijo prikazemo samo z barvanjem po metodi May-Gruenwald-Giemsa (MGG). V razmazih, barvanih po metodi Papanicolaou so zrnca obarvana bazofilno ali rjavkasto in so manj izrazita, večinoma pa se ne obarvajo.^{18, 21} Število vzorcev z eozinofilno granulacijo in število celic v posameznem preparatu je zelo različno. Včasih najdemo le posamezne celice, v nekaterih vzorcih pa je pretežna večina populacije sestavljena iz teh celic.^{15, 18, 21} Pridružujemo se mnenju Nilssona in Soederoestroema, da so plazmacitoidne celice značilen in zanesljiv diagnostični znak MKŠ v vzorcih AB.^{15, 22}

Zaradi manjše kohezivnosti so celice v razmazih pretežno razpršene, včasih so med celicami manjše, dvodimenzionalne plaže in manjši, slabo kohezivni skupki. Pri interpretaciji vzorcev tumorjev v ščitnici, dobljenih z AB, mo-

ramo upoštevati "atipične" vzorce MKŠ. Celice so lahko, posebno pri vretenastocelični populaciji, pretežno v neorganiziranih, gostih, tridimenzionalnih skupkih in v povezkih, ki se prepletajo med seboj. Med disociiranimi celicami so lahko foliklom, papilam ali rozetam podobne strukture. Kadar so številne, lahko vzorec napačno interpretiramo kot folikularno neoplazmo.²¹ Vretenastocelični MKŠ zamenjamo za tumor mehkih tkiv, pleomorfni vzorec pa za anaplastični karcinom ščitnice.^{21, 23, 24}

Morfološko diagnozo MKŠ potrdimo s specialnimi metodami. Amiloid v stromi je pomemben diferencialno diagnostični detajl, čeprav so opisani primeri MKŠ brez amiloida. Pri citopatološki diagnozi MKŠ amiloid nima takega pomena, ker ga ne najdemo v vseh razmazih in ker ga po MGG ali po metodi Papanicolaou obarvanih preparatih ne moremo ločiti od koloida. V naši seriji smo našli amiloidu podobno snov v 35 vzorcih (87,5%), drugi pa poročajo o prisotnosti amiloida v 60-80%.^{15, 16, 21, 24} Amiloid dokažemo, tako kot v tkivnih vzorcih, z reakcijo s kongo rdečim.

Z Grimeliusovo ali Sevier-Mungerjevo reakcijo dokažemo v citoplazmi tumorskih celic nevrosekrecijska zrnca. Izkušnja o zanesljivosti teh reakcij v vzorcih AB je omejena, znano pa je, da je delež celic z nevrosekrecijskimi zrci v tumorju zelo spremenljiv.^{18, 25}

Z imunocitokemičnimi reakcijami lahko dokažemo vrsto metabolitov tumorskih celic. Po naših izkušnjah je med specialnimi metodami najbolj zanesljiva in tehnično nezahtevna imunocitokemična reakcija. Zato menimo, da so za potrditev citopatološke diagnoze MKŠ potrebna barvanja po MGG ali Giemsi in imunocitokemična reakcija na kalcitonin in na CEA v tumorskih celicah.

Med patološkimi procesi v ščitnici je citopatološka diagnoza MKŠ ob uporabi imunocitokemične reakcije najbolj enostavna in najbolj zanesljiva.

Literatura

1. Lairmore TC, Wells SA. Medullary carcinoma of the thyroid: current diagnosis and management. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 92-9.

2. Uribe M, Fenoglio-Preiser CM, Grimes M, Feind C. Medullary carcinoma of the thyroid gland: clinical, pathological and immunohistochemical features with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985; **9**: 577-94.
3. Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol* 1959; **19**: 152-61.
4. Bussolati G, Monga G. Medullary carcinoma of the thyroid with atypical patterns. *Cancer* 1979; **44**: 1769-77.
5. Hales M, Rosenau W, Okerund MD, Galante M. Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary and follicular pattern. *Cancer* 1982; **50**: 1352-9.
6. Harach HR, Williams ED. Glandular (tubular and follicular) variants of medullary carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1983; **7**: 83-97.
7. Pfaltz M, Hedinger CE, Muhlethaler JP. Mixed medullary and follicular carcinoma of the thyroid. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1984; **400**: 53-9.
8. Mendelsohn G, Bigner SH, Eggleston JC, Baylin SB, Wells SA. Anaplastic variant of medullary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1980; **6**: 333-41.
9. Martinelli G, Bazzocchi F, Govoni E, Santini D. Anaplastic type of medullary thyroid carcinoma. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1983; **400**: 61-7.
10. Zaatari GZ, Saigo P, Huvos AG. Mucin production in medullary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 1983; **107**: 70-4.
11. Golouh R, Us-Krašovec M, Auersperg M, Jančar J, Bondi A, Eusebi V. Amphicrine - composite calcitonin and mucin-producing - carcinoma of the thyroid. *Ultrastruct Pathol* 1985; **8**: 197-206.
12. Landon G, Ordonez NG. Clear cell variant of medullary carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol* 1985; **16**: 844-7.
13. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984; **63**: 319-42.
14. Driman D, Murray D, Kovacs K, Stefaneanu L, Higgins P. Encapsulated medullary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1991; **15**: 1089-95.
15. Soderstrom N, Telenius-Berg M, Akerman M. Diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 1975; **197**: 71-6.
16. Lowhagen T, Sprenger E. Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. *Acta Cytol* 1974; **18**: 192-7.
17. Schaffer R, Muller H-A, Pfeifer U, Ormanns W. Cytological findings in medullary carcinoma of the thyroid. *Pathol Res Pract* 1984; **178**: 461-6.
18. Kini S, Miller M, Hamburger J, Smith J. Cytopathologic features of medullary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 1984; **108**: 156-9.
19. Kaur A, Jayaram G. Thyroid tumors: cytomorphology of medullary, clinically anaplastic, and miscellaneous thyroid neoplasms. *Diagn Cytopathol* 1990; **6**: 383-9.
20. Zeppa P, Vetrani A, Marino M, Fulciniti F, Boschi R, De Rosa G, Palombini I. Fine needle aspiration cytology of medullary thyroid carcinoma: a review of 18 cases. *Cytopathol* 1990; **1**: 35-44.
21. Bose S, Kapila K, Verma K. Medullary carcinoma of the thyroid: a cytological, immunocytochemical and ultrastructural study. *Diagn Cytopathol* 1992; **8**: 28-32.
22. Nilsson G, Soderstrom N, Telenius M. Diagnosing thyroid carcinoma. *Lancet* 1970; **2**: 666-667.
23. Blonk DI, Talerma A, Visser-van Dijk MN. The cytology of medullary carcinoma of the thyroid with spindle cell pattern. *Arch Geschwulforsch* 1978; **48**: 313-7.
24. Geddie WR, Bedard YC, Strawbridge HTG. Medullary carcinoma of the thyroid in fine-needle aspiration biopsies. *Am J Clin Pathol* 1984; **82**: 552-8.
25. Rastad J, Wilander E, Lindgren PG, Ljunghall S, Stenkvist BG, Akerstrom G. Cytologic diagnosis of a medullary carcinoma of the thyroid by Sevier Munger silver staining and calcitonin immunocytochemistry. *Acta Cytol* 1987; **31**: 45-7.

Patologija primarnih limfomov ščitnice Pathology of primary lymphomas of the thyroid gland

Janez Jančar, Marija Bizjak-Schwarzbartl, Gabrijela Petrič-Grabnar

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišča. Avtorji so predstavili sodobna merila za morfološko in imunološko opredelitev primarnih malignih limfomov ščitnice (PMLŠ), ki nastajajo iz limfatičnega, na sluznice oziroma epitelije vezanega tkiva (mucosa-associated lymphoid tissue: MALT). Ocenili so diagnostično vrednost aspiracijske biopsije s tanko iglo (ABTI) in kirurške biopsije (KB).

Metode. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani so z retrospektivno morfološko in imunološko analizo opredelili v razdobju od 1980 do 1990 šesnajst bolnikov z malignomom ščitnice kot primere s PMLŠ. Celične razmaze in tkivne rezine so barvali po standardnih citoloških in histoloških metodah, levkocitine in nekatere druge antigene pa opredelili z monoklonskimi protitelesi po metodi ABC (avidin-biotin complex).

Rezultati. Primeri s PMLŠ so predstavljali 3,4% primarnih malignomov ščitnice in 4% ektranodalnih malignih limfomov (ML). Med njimi je bilo petnajst žensk in en moški. Njihova povprečna starost je bila 70 let. Pri ponovnem pregledu so enajst primerov opredelili kot centroblastni ML, en primer kot imunoblastni ML in en primer kot nizko maligni limfom MALT-a (MALT-om). Treh primerov, pri katerih so napravili samo ABTI, niso mogli natančneje opredeliti (neopredeljeni ML). Imunohistološko so uvrstili med ML dva primera, pri katerih se pri prvem histološkem pregledu niso mogli z gotovostjo odločiti med ML ali drobnoceličnim anaplastičnim karcinomom. Pri dvanajstih primerih so dokazali imunofenotip B. Monoklonalnost so dokazali v dveh primerih, sočasno prisotnost označevalcev limfocitov T pa v treh primerih. Zaradi napredovale bolezni sta umrli dve bolnici. Vzrok smrti šestih bolnic niso bili povezani z ML, ampak z boleznimi, ki se običajno pojavljajo v višji starosti. Zaključki. PMLŠ so redke bolezni, ki nastajajo običajno pri starejših ženskah. Ugotovitev, da gre pri večini drobnoceličnih malignih tumorjev nejasne histogeneze za ML in ne za karcinome, so imunohistološko potrdili tudi v pričujoči študiji. S primerjavo rezultatov prvega in ponovnega citološkega in histološkega pregleda so ugotovili diagnostično prednost KB pred ABTI, čeprav je ABTI zavoljo svojo enostavnosti in neinvazivnosti metoda izbora takrat, ko KB ni mogoče napraviti, in pri ugotavljanju recidivov bolezni. Predstavili so hipoteze o vlogi Hashimotovega limfocitnega tiroiditisa v patogenezi PMLŠ in merila za njihovo razkrivanje. Razpravljali so o vzrokih sočasne pojavljanja označevalcev limfocitov T in redko dokazane monoklonalnosti ML v fiksiranih bioptičnih vzorcih.

Ključne besede: Klinično-patološka primerjava; diagnostična vrednost citološkega in histološkega pregleda; MALT-omi; imunohistologija

Background. The authors presented recent morphological and immunological criteria for evaluation of primary lymphomas of the thyroid gland (PMLT), arising from mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). The diagnostic value of fine needle aspiration biopsy (FNAB), surgical biopsy (SB) as well as immunological examination were evaluated.

Methods. At the Institute of Oncology, Ljubljana, sixteen cases of primary malignoma of the thyroid gland from the period 1980-1990 were reevaluated as PMLT. The smears and sections were stained routinely. Leukocytic and some other antigens were evaluated by the panel of monoclonal antibodies using ABC (avidin-biotin complex) method.

Results. The cases of PMLT represented 3.4% of the primary malignant tumours of the thyroid gland and 4% of all extranodal malignant lymphomas (ML); there were 15 females and one male. Their mean age was 70 years. Reexamination showed eleven cases of centroblastic ML, one case of immunoblastic ML, and one case of low-grade lymphoma arising from MALT (MALT-oma). Three cases in which only FNAB was performed were not classified (unclassified ML). Two cases, initially diagnosed as small-cell malignant tumours of an uncertain histogenesis, were reclassified immunohistologically as ML. Twelve cases were proved immunologically as ML of B-cell type. Monoclonality was confirmed in two cases and coexpression of T-cell markers in three cases. Two patients died of advanced disease. Causes of death in six patients were not related to ML but to age-associated diseases.

Conclusions. PMLT are rare diseases, usually affecting female patients of an older age group. The lymphomatous nature of the majority of cases of small cell malignant tumours of an uncertain histogenesis suggested by other

authors, was confirmed immunohistologically also in this study. When comparing the results of initial and repeated cytological as well as histological examination, the diagnostic superiority of the latter became evident though, FNAB seems to be the method of choice owing to its simplicity and non-invasiveness in case where SB is not indicated and to confirm recurrences.

The possible role of Hashimoto's lymphocytic thyroiditis in pathogenesis of PMLT and criteria for differentiation of the two diseases were presented. The possible cause of coexpression of T-cell markers and of rarely proven monoclonality in formalin fixed, paraffin embedded sections were discussed.

Key words: clinico-pathological correlation; diagnostic value of cytological and histological examination; MALT-omas; immunohistology

Uvod

Primarni maligni limfomi ščitnice (PMLŠ) so redki tumorji, ki predstavljajo manjši del tumorjev ščitnice,^{1,2} pa tudi malignih limfomov (ML), ki nastajajo v različnih organih izven bezgavk.^{3,4}

PMLŠ-jev v obdobju pred uvedbo sodobnih imunohistoloških metod s "klasičnimi" morfološki merili⁵ pogosto nismo mogli razlikovati od drugih tumorjev in reaktivnih procesov. Zanesljivo razlikovanje PMLŠ od anaplastičnih karcinomov je omogočil šele razvoj monoklonskih protiteles proti levkocitnim antigenom. Z občutljivimi imunoencimskimi metodami jih danes lahko dokazujemo v celičnih razmazih, v kriostatskih in celo fiksiranih, s parafinom prepojenih tkivnih rezinah.⁶

Limfatično tkivo, primarna komponenta črevesne in bronhialne sluznice (gut-associated lymphoid tissue: GALT; bronchus-associated lymphoid tissue: BALT), je z limfatičnim tkivom, ki se zaradi staranja ali avtoimunskih bolezni sekundarno pojavlja v sluznicah oziroma epitelijih organov, kjer ga v normalnih razmerah ni (želodec, žleze slinavke, ščitnica, dojka, itd.) del imunskega sistema, ki ga imenujemo s skupnim imenom MALT (mucosa-associated lymphoid tissue).^{7,8,9}

Organizacija MALT-a, morfološke in imunološke posebnosti njegovih elementov in način njihovega kroženja po organizmu uveljavljajo nova merila za opredelitev ML, ki nastajajo v MALT-u (MALT-omov) in omogočajo vpogled v posebnosti njihove patogeneze in klinike.^{4, 10, 11, 12}

Bolniki in metode dela

Študija predstavlja retrospektivno analizo šestnajstih bolnikov z malignomi ščitnice, ki smo jih v obdobju 1980-1990 na Onkološkem inštitutu v Ljubljani opredelili kot maligne limfome ščitnice ali pa vključili ML kot eno izmed diferencialno-diagnostičnih možnosti.

Pri osmih bolnikih smo napravili samo aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI), pri dveh samo kirurško biopsijo (KB), pri šestih bolnikih pa je KB sledila ABTI.

ABTI smo naredili z iglo zunanega premera 0,7 mm, dolžine 3,5 cm in brizgalko prostornine 10 ccm z nastavkom CAMECO. Celični vzorec smo razmazali na objektive in ga deloma posušili na zraku, deloma pa fiksirali v Delaunay-jevem fiksativu (acetan in 96 % etanol v razmerju 1:1 in 0,5 M trikloroocetna kislina). Preparate smo v vseh primerih barvali po Giemsi, v posameznih tudi po metodi Papanicolaou. Od leta 1988 naprej smo pri štirih bolnikih napravili imunocitokemijske preiskave na citokeratin (CK 1), skupni levkocitni antigen (LCA) in pan B-marker L26 (tabela 1) po metodi ABC (avidin-biotin complex).

KB predstavljajo dve subtotalni in dve delni resekciji (lobektomiji) ščitnice ter štiri incizijske biopsije. Pri eni izmed subtotalnih resekcij ščitnice so bile odstranjene tudi bezgavke iz vratu, pri eni izmed delnih resekcij pa bezgavka ob požiralniku. V dveh izmed štirih incizijskih biopsij nismo zajeli ščitnice, ampak le tumor in okolno skeletno miškulaturo. Kljub temu smo na osnovi klinične presoje, da gre za primarna tumorja ščitnice, oba primera uvrstili v študijo.

Trajanje fiksacije bioptičnih vzorcev in kvaliteta fiksativa (formalina) ter pogoji njihovega

vklopljanja v parafin niso bili enaki v vseh primerih. 3 μ debele tkivne rezine smo po odstranitvi parafina barvali po standardni hematoksilinsko-eozinski (HE) metodi, Giemsi, PAS (periodic acid Schiff) in po Gomoriju.

Vse primere s KB smo ocenili tudi imunohistološko po metodi ABC. Za opredelitev levkocitnih in nekaterih drugih antigenov v tkivnih vzorcih, ki smo jih fiksirali v formalinu in vklopili v parafin, smo uporabili več monoklonskih in poliklonskih protiteles (tabela 1). Po

roksidazo. Sledilo je kontrastno barvanje preparatov z Mayerjevim hematoksilinom, spiranje v tekoči vodi, dehidracija v alkoholih rastoče koncentracije, bistrenje v ksilolu in pokrivanje. Imunoreakcije smo primerjali z ustreznimi pozitivnimi kontrolami.

Primere PMLŠ smo opredelili po spolu, starosti in po poteku bolezni. Vzroke smrti smo razen v enem primeru, kjer je bila opravljena obdukcija, ugotavljali le klinično. Ocenili smo tudi diagnostično vrednost ABTI in KB.

Tabela 1. Seznam uporabljenih protiteles.

Table 1. The list of applied antibodies.

Protitelesa Antibodies	Izvor Source	Razredčitve Dilutions	Proteoliza Proteolysis
CD45 (LCA)	DAKO	1:20	–
CD20 (L26)	DAKO	1:100	–
MB2	BioGenex	1:20	–
Lahke verige lambda Light chains lambda	DAKO	1:4000	+
Lahke verige kapa Light chains kappa	DAKO	1:250	+
CD45RO (UCHL-1)	DAKO	1:50	–
CD43 (MT1)	BioGenex	1:20	–
CD3*	DAKO	1:50	+
OPD-4	DAKO	1:25	+
CD30 (BerH-2)	DAKO	1:20	+
CD68	DAKO	1:150	+
MAC-387	DAKO	1:750	+
Keratin*	DAKO	1:1500	+
Citokeratin (CK1)	DAKO	1:1500	–
Cytokeratin (CK1)			

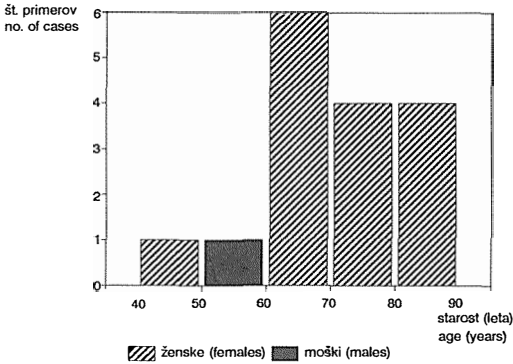
Legenda: * Poliklonalna protitelesa Legend: Polyclonal antibodies

odstranitvi parafina iz tkivnih rezin smo blokirali aktivnost endogene peroksidaze s 3 % H₂O₂ v 100 % metanolu. Nekatere tkivne antigene (tabela 1) smo "razkrili" z 0,1 % proteazo v fosfatnem pufri pri 37° C. Aktivnost "ozadja" smo blokirali z 20 minutno inkubacijo rezin v normalnem zajčjem oziroma budrinem serumu, ki smo ga razrečili v razmerju 1:10. S primarnimi protitelesi smo rezine na sobni temperaturi inkubirali za 30 minut. Sledila je 30 minutna inkubacija v veznem biotiniranem serumu in nato 30 minutna inkubacija v kompleksu avidin-biotin, označenem s peroksidazo. Rezine smo prenesli v kromogen diamiobenzidin za 7 minut, kar je omogočilo prikaz mest, označenih s pe-

Rezultati

V razdobju od 1980 do 1990 smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani odkrili šestnajst primerov PMLŠ, ki so predstavljali 3.4 % primarnih malignomov ščitnice in 4 % ektranodalnih ML. Med njimi je bilo petnajst žensk in en moški. Ob diagnozi so bile bolnice in bolnik stari od 46 do 86 let (slika 1). Povprečna starost je bila 70 let. Najpogosteje (v šestih primerih) so PMLŠ nastajali v sedmem desetletju starosti.

Od šestnajstih primerov PMLŠ je v razdobju 27 mesecev po diagnozi umrlo osem bolnic. Dve bolnici sta umrli zaradi osnovne bolezni, ena zaradi komplikacij po subtotalni resekciji



Slika 1. Razporeditev primerov PMLŠ po starosti in spolu.

Figure 1. Distribution of PMLT cases according to age and sex.

ščitnice, ena bolnica pa zaradi neznanega vzroka med zdravljenjem. Štiri bolnice so umrle zaradi bolezni srca. Šest bolnic in en bolnik živijo od 54 do 147 mesecev po diagnozi brez znakov bolezni. Usoda starejše bolnice s centroblastnim limfomom, katere zdravstveno stanje smo na inštitutu zadnjič kontrolirali leta 1984, 33 mesecev po začetku zdravljenja, ni znana. Na tabeli 2 je prikazana usoda štirinajstih bolnic in enega bolnika v povezavi z njihovimi diagnozami.

Tumor je nastal v desnem režnju ščitnice v šestih, v levem pa v štirih primerih. V šestih primerih je bila povečana ščitnica v celoti, ali

Tabela 2. Usoda 15* bolnikov.

Table 2. Follow-up of 15* patients.

Diagnoza Diagnosis	Mrtvi/Vsi Dead/All
Nerazvrščeni ML Unclassified ML	2/3
Nizko maligni MALT-om Low-grade MALT-oma	1/1
Centroblastni ML Centroblastic ML	5/10
Imunoblastni ML Immunoblastic ML	0/1
Skupno Total	8/15

Legenda: * Usoda ene bolnice ni znana Legend: One patient lost to follow-up
ML maligni limfom malignant lymphoma
MALT-om tumor na sluznice vezanega limfatičnega tkiva
MALT-oma tumor of mucosa-associated lymphoid tissue

Tabela 3. Revidirane diagnoze.

Table 3. Revised diagnoses.

Diagnoza Diagnosis	Citologija Cytology	Histologija Histology	Skupno Total
Neklasificirani ML Unclassified ML	3	3	
Nizko mal. MALT-om Low grade MALT-oma	1	1	
Centroblastni ML Centroblastic ML	5	6	11
Imunoblastni ML Immunoblastic ML	1	1	
Vsi bolniki/all patients	8	8	16

pa podatkov o lokalizaciji tumorja ni bilo na voljo.

Na tabeli 3 so sumarično prikazani rezultati ponovnega citološkega in histološkega pregleda celičnih in tkivnih vzorcev vseh naših bolnikov s PMLŠ.

Primerjava med rezultati prvega in ponovnega citološkega pregleda štirinajstih bolnikov je razvidna iz tabele 4. Od dveh primerov, ki sta bila pri prvem pregledu ocenjena kot neopredeljeni malignom ščitnice, smo en primer pri ponovnem pregledu uvrstili med centroblastne, limfome, drugega pa nismo mogli ponovno oceniti, ker so ABTI napravili v drugi ustanovi. Na tabeli 5 je prikazana primerjava med rezultati prvega in ponovnega histološkega pregleda osmih bolnikov in stopnja diagnostičnega soglasja. Pri ponovnem histološkem pregledu je bila v vseh primerih ocena narave bolezni (?malignom, ?reaktivni proces) skladna z ugotovitvami prvega pregleda. V petih primerih smo našli tudi skladnost histološkega tipa. Koliko je skladna ocena narave bolezni med prvim citološkim in prvim histološkim pregledom, je razvidno iz tabele 6. Skladnost ocene smo ugotovili v dveh izmed šestih primerov, pri katerih je ABTI sledila KB.

V primeru, ki smo ga histološko opredelili kot nizko maligni MALT-om, izstopajo srednje velike neoplastične limfoidne celice s pretežno nepravilno oblikovanimi, zažetimi ali ledvičastimi jedri in srednje obilno, vodenosivkasto ali optično prazno, ostro razmejeno citoplazmo. Preraščajo ovojnico in vraščajo v okolna mehka tkiva ter posamezne večje žile. Obrašajo rezidualne reaktivne limfatične folikle, ali pa v njih

Tabela 4. Rezultati citološkega pregleda.
Table 4. Results of cytological examination.

Diagnoza Diagnosis	Število primerov Number of cases	
	Prva ocena Initial evaluation	Revidirana ocena Revised evaluation
LTDS	3	1
LTDS ? ML ?	1	
Malignom, neopredeljen	2	1 ^a
Malignoma, undefined		
Karcinom ? ML ?	3	
Carcinoma ? ML ?		
ML, nerazvrščen	2	4
ML, unclassified		
ML, razvrščen	3	8
ML, classified		

Legenda: a vzorec ni dosegljiv za ponovno oceno
 Legend: specimen not available for reevaluation
 LTDS limfocitni tiroiditis
 lymphocytic thyroiditis

Tabela 5. Stopnja soglasja med prvo in revidirano histološko diagnozo.
Table 5. The degree of agreement between initial and revised histological diagnosis.

Primer Case	Prva diagnoza Initial diagnosis	Revidirana diagnoza Revised diagnosis	Pop.soglasje* Compl.agreement
1	ML centroblastni ML centroblastic	ML centroblastni ML centroblastic	+
2	ML centroblastni ML centroblastic	ML centroblastni ML centroblastic	+
3	ML "histiocitni" ML "histiocytic"	ML centroblastni ML centroblastic	+
4	ML centroblastni ML centroblastic	ML centroblastni ML centroblastic	+
5	ML imunoblastni ML immunoblastic	ML imunoblastni ML immunoblastic	+
6	ML ? karcinom ? ML ? carcinoma ?	ML nizko maligni MALT-om ML low grade, MALT-oma	-
7	ML centroblastno/ centrocitni ML centroblastic/ centrocytic	ML centroblastni ML centroblastic	-
8	ML ? karcinom ? ML ? carcinoma ?	ML centroblastni ML centroblastic	-

Stopnja soglasja: **62,5 %**
 The degree of agreement

Legenda: * Soglasje glede na histološki tip ML
 Legend: Agreement with regard to histological type of ML

vraščajajo. Obrise enega izmed limfatične foliklov, ki so ga neoplastične celice v celoti prerasle, nakazujejo na periferijo potisnjena retikulinska vlakna. Prisotna je tudi limfoepitelijska lezija (LEL). ML spremljajo številne plazmatke.

Za primere, ki smo jih histološko opredelili

kot visoko maligne limfome centroblastnega (6 primerov) in imunoblastnega tipa (1 primer), je značilna difuzna rast v kompaktnih ploščah. Preraščanje ovojnice smo ugotovili v petih izmed šestih centroblastnih limfomov. Pri imunoblastnem limfomu infiltracije v ovojnico nismo dokazali. Značilna za centroblaste v naših pri-

Tabela 6. Stopnja soglasja med prvo citološko in histološko diagnozo.
Table 6. The degree of agreement between initial cytological and histological diagnosis.

Primer Case	Prva citol. diagnoza Initial cytolog. diag.	Prva histol. diagnoza Initial histolog. diag.	Soglasje (r-m) Agreement (r-m)
1	LTDS	ML, "histiocitni" ML, "histiocytic"	-
2	LTDS	ML, centroblastni ML, centroblastic	-
3	Malignom, neopredeljen Malignoma, undefined	ML, imunoblastni ML, immunoblastic	+
4	LTDS ? ML ?	ML ? karcinom ? ML ? carcinoma ?	-
5	LTDS	ML, centrobl./centroc. ML, centrobl./centrocytic	-
6	Malignom, neopredeljen Malignoma, undefined	ML ? karcinom ? ML ? Carcinoma ?	+

Legenda r reaktivni proces
 Legend reactive process

m maligni proces
 malignant process

merih je bila obilna, ostro razmejena citoplazma. Jedra 30-40% centroblastov pri enem izmed primerov so bila poudarjeno režnjata (multilobulirani podtip centroblastnega limfoma).

LEL je bila prisotna v dveh primerih centroblastnega limfoma. V prvem primeru je izstopalo predvsem kopičenje neoplastičnih celic v notranjosti foliklov, v drugem pa preraščanje folikularnega epitelija. Plazmatke ob ali v tumorju so bile prisotne pri treh centroblastnih in enem imunoblastnem limfomu.

Hashimotov LTDS je bil prisoten v dveh primerih centroblastnega limfoma, fokalni LTDS pa pri nizko malignem in imunoblastnem limfomu. LEL z infiltracijo folikularnega epitela smo dokazali v enem izmed primerov Hashimotovega LTDS.

S pozitivno imunoreakcijo na skupni levkocitni antigen (CD45) in hkrati negativno imunoreakcijo na keratin smo dokazali ML v štirih izmed štirinajstih primerov z ABTI in vseh osmih primerih s KB (tabela 7). S tem smo v šestih primerih potrdili diagnozo prve biopsije, dva primera pa opredelili kot ML z izključitvijo karcinoma kot diferencialno-diagnostične možnosti (tabela 5).

Vse primere s KB smo imunohistološko opredelili kot ML B-tipa. V treh primerih so bili poleg označevalcev limfocitov B (CD20, MB2, lahke verige imunoglobulinov lambda) sočasno

prisotni tudi označevalci limfocitov T in sicer: OPD4 v dveh primerih (nizko malignem MALT-omu in centroblastnem limfomu), CD45RO pri nizko malignem MALT-omu, CD43 pri centroblastnem limfomu.

Restrikcijo na lahke verige imunoglobulinov lambda smo dokazali v dveh izmed šestih centroblastnih limfomov. Imunoreakcija je bila v prvem primeru žariščna v citoplazmi centroblastov, v drugem pa v plazmatkah.

Imunoreakcije na granulocitni označevalec CD15, aktivacijski antigen CD30 in histiocitna označevalca CD68 in MAC-387 (tabela 1) so v neoplastičnih celicah vseh primerov negativne. MAC-387 in CD68 označujeta v šestih primerih histiocite, ki so razsejani po tumorju ali ob njem. V obeh primerih Hashimotovega LTDS se histiociti, posamezni limfociti in deskvamirane epiteljske celice kopičijo v foliklih in ponarejajo podobo LEL.

Označevalci limfocitov T (CD3, CD45RO, CD43 in OPD4) prikažejo reaktivne limfocite T, ki so pogosto razporejeni ob tumorju ali pa predstavljajo del infiltrata LTDS.

Razpravljanje

PMLŠ so redke bolezni, ki predstavljajo od 1.7%¹ do 8%² primarnih malignomov ščitnice. V ta razpon se s 3.5% uvršča tudi naša skupina

Tabela 7. Rezultati * imunohistološkega pregleda primerov s KB.**Table 7.** Immunohistological results * of the cases with SB.

Protitelesa Antibodies	Primeri (Cases)								Št. No.
	1	2	3	4	5	6	7	8	
CD45	+	+	+	-/+ (š)	+	+/-	+	+	8
CD20	+/-	+/- (š)	+	+	+	+/- (š)	+	+	8
MB2	+/- (š)	-	+	-	-	-/+ (š)	-/+ (š)	+/-	5
Lambda	-	-	-	-	-	-	+	+	2
CD45RO	-	-	-	-	-	+	-	-	1
CD43	-	-	-	-	-	-	+	-	1
OPD-4	-	+/-	-	-	-	+	-	-	2
Imunofenotip Immunophenotype	B	B	B	B	B	B	B	B	
Diagnoza Diagnosis	Cb	Cb	Cb	Cb	Ib	MALT-om	Cb	Cb	

Legenda:* Negativni rezultati so izpuščeni

Legend: Negative results are omitted

+	pozitivne vse celice positive all cells	-/+	pozitivna manjšina celic positive minority of cells
+/-	pozitivna večina celic positive majority of cells	š	šibka imunoreakcija weak immunoreaction
pl	plazmatke plasma cells	B	imunofenotip immunophenotype
Cb	centroblastni ML centroblastic ML	Ib	imunoblastni ML immunoblastic ML

bolnikov. Med ML ektranodalnih lokalizacij, ki predstavljajo 24 do 48 % vseh ML, se PMLŠ z 2.5 %³ uvrščajo za ML pre bavnega trakta, kože, mehkih tkiv orbite in pljuč.⁴ O naraščajoči incidenci PMLŠ poroča Williams¹³ in jo povezuje z Hashimotovim LTDS, ki je prav tako v porastu. Nižji odstotek tek PMLŠ, o katerem poroča Freeman,³ si lahko razlagamo s težavami, ki so jih v "predi munološkem" obdobju imeli z razlikovanjem ML, AK in reaktivnimi limfoidnimi procesi v ektranodalnih organih. Šlo je predvsem za nezanesljiva histološka merila v okviru omejenih možnosti "klasične" morfološke pa tudi za skromne izkušnje pri opredeljevanju redkih tumorjev.

Razmerje med obolelimi ženskami in moškimi je v skupini naših bolnikov 15:1. Takšno

razmerje med spoloma je precej večje od razmerij, o katerih poroča večina drugih avtorjev.^{14, 15, 16, 17} Kot izjemo v razmerju med spoloma naj omenimo skupino bolnikov s PMLŠ, v kateri sta deleža obeh spolov enaka^{18, 19}). Čeprav se PMLŠ pojavljajo med našimi bolniki najpogosteje v 7. desetletju starosti, je njihova povprečna starost 70 let višja od povprečnih starosti (60-65 let), ki jih navajajo drugi avtorji.^{5, 14, 15, 16, 20}

Dve od petnajstih bolnic sta umrli zaradi napredovalega ML, kar je primerljivo z ugotovitvami drugih avtorjev.^{21,22} Vzroke smrti ostalih šestih bolnic pripisujemo boleznim, ki niso neposredno povezane z ML, ampak se običajno pojavljajo v višji starosti. Zaradi relativne uniformnosti histološkega tipa med našimi bolni-

camami ne moremo oceniti njegovega vpliva na razvoj bolezni.

Prevladujoča unilateralna lokalizacija PMLŠ pri naših bolnikih je skladna z ugotovitvami Maurerja¹⁷ in Campagna,⁵ drugi avtorji pa navajajo lokalno razširjene tumorje že ob začetku zdravljenja.^{14,15,16}

Iz primerjave med prvim in ponovnim citološkim pregledom vidimo, da je število ML pri ponovnem pregledu več kot enkrat višje (dvanajst primerov) od števila ML pri prvem pregledu (pet primerov). Šlo je predvsem za primere s prvotnimi diagnozama neopredeljeni malignom in karcinom ali ML, ki smo jih s pomočjo imunocitokemijskih metod lahko uvrstili li med ML. Pri tem sta odločujoči protitelesi proti skupnemu levkocitnemu antigenu (CD45) in keratinu. Dveh izmed osmih primerov s KB pri prvem pregledu nismo mogli z gotovostjo histogenetsko opredeliti. Oba primera smo pri ponovnem pregledu imunohistološko uvrstili med ML. Na osnovi rezultatov imunohistoloških preiskav drobnoceličnih anaplasičnih tumorjev nejasne histogeneze sklepajo, da gre v večini^{19,23} ali celo v vseh primerih²⁴ za ML in ne za karcinome.

Diagnostična prednost histološkega pregleda bolnikov s PMLŠ pred citološkim, tudi brez uporabe imunohistoloških metod,²⁵ je razvidna iz tabele 6. S citološkim pregledom predvsem ne moremo ocenjevati nekaterih diagnostično pomembnih topografskih sprememb v ščitnici – npr. “kolonizacije“ limfatičnih foliklov s centroцитom podobnimi (CCP) celicami in LEL. Ker so PMLŠ redki tumorji, nanje običajno ne pomislimo in zato pri ABTI odvezamo količino celic, s katero lahko napravimo le običajne razmaze. Limfomske celice so krhke in zato pogosto mehansko močno okvarjene, kar otežuje citološko presojo. Potrebno je še posebej paziti na tehniko razmazovanja. Ker je celični vzorec pičel, je običajno potrebna ponovna punkcija in poseben način priprave preparatov za imunološke reakcije. Kljub omejitvam je ABTI edina diagnostična metoda, ki jo lahko uporabljamo takrat, ko KB ni mogoče napraviti in je metoda izbora za ugotavljanje recidivov bolezni.

Samo enega izmed naših šestnajstih primerov s PMLŠ lahko z gotovostjo uvrstimo med nizko maligne MALT-ome. Za nizko maligne limfome, ki nastajajo iz MALT ščitnice, so značilni številni reaktivni limfatični folikli, med katerimi se difuzno razraščajo neoplastične CCP celice.²⁶ To so celice z zelo raznovrstno mikroskopsko podobo. Nekateri z nepravilno oblikovanimi “zarezanimi“ jedri in pičlo sivovodeno citoplazmo spominjajo na centrocite v bezgavkah, druge pa so z okroglastimi jedri, obilnejšo, optično prazno in ostro razmejeno citoplazmo neločljive od monocitoidnih celic B, ki smo jih v reaktivni inačici poznali kot “nezrele sinusne histiocite“ pri toksoplazmičnem limfadentitisu, v neoplastični pa pri monocitoidnem limfomu B.^{26,27,28} CCP celice in monocitoidne celice B združuje verjetno tudi skupni izvor iz celic zunanjega (marginalnega) sloja limfatičnih foliklov.^{26,29,30} Čeprav MALT-omi niso vključeni v nobeno izmed klasifikacij ML, enači Lennert nizko maligne MALT-ome na osnovi domnevne sorodnosti z monocitoidnim limfomom B, ki je kot posebna enota nodalnih nizko malignih limfomov vključen v modificirano kielsko klasifikacijo ML.⁶

CCP celice neredko vraščajo v reaktivne limfatične folikle (“kolonizacija“ foliklov) in jih – tako kot v našem primeru – lahko v celoti preraščajo.³⁰ Vraščenje CCP celic v ščitnične folikle (LEL) so sprva opisovali kot spremembo, ki je značilna le za nizko maligne MALT-ome tako v ščitnici¹⁴ kot v drugih organih z MALT.^{10,11} Čeprav redkeje, se lahko LEL pojavlja pri visoko malignih PMLŠ, kar je razvidno tudi iz dveh naših primerov. LEL pri enem izmed primerov Hashimotovega LTDS potrjuje opažanja drugih,³¹ da se lahko pojavlja tudi med reaktivnimi procesi in da zato ni nikakor za MALT-ome specifična sprememba.

Plazmatke, ki spremljajo MALT-ome, so pogosteje reaktivne (poliklonalne), kot del neoplastičnega klona, v katerega se razvijejo s preobrazbo iz CCP celic.²⁶

O razmerju med visoko malignimi in nizko malignimi PMLŠ v svojih skupinah navajajo avtorji različne, celo nasprotujoče si vrednosti.^{14,16,17,32,33} Večino v naši skupini PMLŠ

predstavljajo visoko maligni ML, enajst centroblastnih in en imunoplastni. Centroblasti visoko malignih PMLŠ z obilno, ostro razmejeno citoplazmo, odstopajo od podobe centroblastov nodalnega izvora.^{34, 35} Kot merilo za uvrstitev med visoko maligne PMLŠ predlagajo nekateri avtorji³⁶ prisotnost vsaj 20 % centroblastov in imunoplastov, drugi pa³⁵ pojavljanje le-teh v kompaktnih skupkih ali ploščah. Tako kot v drugih organih z MALT³⁵ naj bi tudi v ščitnici visoko maligni ML nastajali pretežno s preobrazbo iz MALT-omov nizke malignosti.³⁷

Hashimotov LTDS pred nastankom ali sočasno s PMLŠ ugotavljajo v 25¹⁵ do 100 %.³⁷ Nižji odstotki spremljajočega Hashimotovega LTDS – tudi v skupini naših bolnikov s KB le v 25 % – so verjetno posledica premajhnega števila odvzetih biopsijskih vzorcev, v katerih ob tumorju ni dovolj rezidualnega ortotopnega tkiva. Vlogo Hashimotovega LTDS pri nastanku PMLŠ povezujejo³⁷ z dolgotrajno in intenzivno avtoimunsko stimulacijo, post opno prevlado enega izmed klonov celic limfatičnih foliklov in njegovo neoplastično preobrazbo. Proces poteka zvezno, od pravega Hashimotovega LTDS preko vmesnih oblik, ki jih od LTDS histološko težko ločimo, do sprememb, ki jih z gotovostjo lahko prepoznamo kot ML.³⁷ O vlogi Hashimotovega LTDS govori tudi ugotovitev,³⁸ da je verjetnost nastanka PMLŠ pri bolnikih s Hashimotovim LTDS 80 krat večja kot pri kontrolni skupini. Histološko razlikovanje med Hashimotovim LTDS in nizko malignim MALT-omom v ščitnici je pogosto zelo težavno. Morfološkim merilom,⁵ po katerih je za ML značilno obsežno preraščanje ščitnice s ploščami “nezrelih“ limfoidnih celic, preraščanje ovojnice in vraščanje v stene žil ter njihovo kopičenje v ščitničnih foliklih, kar so kasneje imenovali LEL,¹⁴ so kot odločilno dodali še monoklonsko naravo limfoidnega infiltrata.³⁷ Prognostičnega pomena preraščanja ščitnične ovojnice,³⁹ ki smo jo ugotovili pri 75 % naših primerov s KB, ne moremo oceniti, ker je od treh umrlih bolnic iz te skupine le ena umrla zaradi osnovne bolezni.

Vsi naši primeri PMLŠ s KB so ML B-tipa (tabela 7), kar je skladno z ugotovitvami večine avtorjev^{14, 24, 30, 32, 34, 37}). Le Mizukami⁴⁰ je med

devetnajstimi primeri s PMLŠ odkril dva ML T-tipa. Protitelo L26, s katerim smo vse primere s KB opredelili kot limfome B, opisujejo kot najbolj zanesljiv in občutljiv označevalec limfomov B v fiksiranih rezinah.⁴¹ Tako kot skoraj vsi dugi označevalci levkocitnih antigenov tudi L26 ni specifičen le za limfocite B in lahko, sicer izjemoma, reagira tudi s T-limfomi.⁴² Označevalec limfocitov B MB2 reagira z B-limfomi redkeje kot L26,⁴¹ kar potrjujejo tudi naši rezultati.

O sočasni prisotnosti označevalcev limfocitov T UCHL-1, MT1 in OPD4, ki smo jih dokazali v treh primerih, poročajo drugi avtorji.^{43, 44, 45, 46} Predstavljajo aberantne imunofenotipe pri ML, za katere je – med drugim – značilno pojavljanje tistih antigenov, ki jih na normalnih limfoidnih celicah ni.⁴⁷ V takšnih primerih se zavajajočim imunohistološkim ugotovitvam lahko izognemo le z uporabo širokega razpona limfocitnih označevalcev.

Delež PMLŠ z imunohistološko dokazano restrikcijo na eno izmed lahkkih verig imunoglobulinov je v slovstvu zelo različen.^{14, 24, 26, 37, 40} Monoklonalnost je v naši skupini bolnikov izražena le v dveh primerih in jo zato lahko primerjamo z rezultati, ki jih navajajo Fauré in sodelavci.²⁴ V primeru centroblastnega limfoma so se monoklonske plazmatke in centroblasti brez dokazane restrikcije na isti (lambda) tip lahkkih verig najverjetneje razvili iz CCP celic nizko malignega MALT-oma.

V neoplastičnih celicah fiksiranih vzorcev pogosto naletimo na negativno imunoreakcijo na lahke verige ob sočasni pozitivni notranji kontroli, ki jo predstavljajo reaktivne plazmatke. Tudi tokrat gre lahko za aberantni imunofenotip neoplastičnih celic⁴⁷ s padcem koncentracije molekul lahkkih verig pod prag občutljivosti detekcijske imunoenimske metode. Negativna imunoreakcija je lahko tudi posledica ireverzibilne denaturacije imunoglobulinov zaradi predolge formalinske fiksacije vzorcev.

Zaključek

PMLŠ so redke bolezni, ki nastajajo običajno pri starejših ženskah. Za diagnozo je odločilna

kirurška biopsija s histološkim in imunološkim pregledom. PMLŠ naših bolnikov so najpo go-steje visoko maligni limfomi limfocitov B. Ne-redke so manifestacije aberantnega imunofeno-tipa s sočasnim pojavljanjem označevalcev lim-focitov T. Povezava PMLŠ in Hashimotovega LTDS je pri naših bolnikih izražena redkeje kot poročajo drugi avtorji.

Literatura

1. Welch JW, Chesky VE, Hellwig CA. Malignant lymphoma of the thyroid gland. *Surg Gynec Obstet* 1958; **106**: 70-6.
2. Heimann R, Vannincuse A, de Sloover C, Dor P. Malignant lymphomas and undifferentiated small cell carcinoma of the thyroid: a clinicopathological review in the light of the Kiel classification for malignant lymphomas. *Histopathology* 1978; **2**: 201-3.
3. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; **29**: 252-60.
4. Isaacson PG, Wright DH. Extranodal lymphoma. In: Anthony PP, Macsween RNM eds. *Recent advances in histopathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987: 159-84.
5. Campagno J, Oertel JE. Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 245 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; **74**: 1-11.
6. Lennert K, Feller AC. *Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas* (based on updated Kiel classification). 2nd rev.ed. Berlin: Springer Verlag, 1992: 1-12, 102-14.
7. Bienenstock J, Johnston N, Percy D. Bronchial lymphoid tissue I: morphologic characteristics. *Lab Invest* 1973; **28**: 686-92.
8. Bienenstock J, Johnston N, Percy D. Bronchial lymphoid tissue II: functional characteristics. *Lab Invest* 1973; **28**: 693-8.
9. McDermott M, Bienenstock J. Evidence for a common mucosal immunologic system I: migration of B-immunoblasts into intestinal, respiratory and genital tissues. *J Immunol* 1979; **122**: 1892-8.
10. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; **52**: 1410-6.
11. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; **11**: 445-62.
12. Harris NL. Extranodal lymphoid infiltrates and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): a unifying concept. *Am J Surg Pathol* 1991; **15**: 879-84.
13. Williams ED. Malignant lymphoma of the thyroid. *Clin Endocrinol Metab* 1981; **10**: 379-89.
14. Anscombe AM, Wright DH. Primary malignant lymphoma of the thyroid - a tumour of mucosa-associated lymphoid tissue: review of seventy-six cases. *Histopathology* 1985; **9**: 81-97.
15. Woolner LB, McConahey WM, Beahrs OH, Black M. Primary malignant lymphoma of the thyroid: review of forty-six cases. *Am J Surg* 1966; **111**: 502-23.
16. Burke JS, Butler JJ, Fuller LM. Malignant lymphomas of the thyroid: a clinical pathologic study of 35 patients including ultrastructural observations. *Cancer* 1977; **39**: 1587-602.
17. Maurer R, Taylor CR, Terry R, Lukes RJ. Non-Hodgkin lymphomas of the thyroid: a clinico-pathological review of 29 cases applying the Lukes-Collins classification and an immunoperoxidase method. *Virchows Arch A* 1979; **383**: 293-317.
18. Sirota DK, Segal RL. Primary lymphomas of the thyroid gland. *JAMA* 1979; **242**: 1743-6.
19. Grimley RP, Oates GD. The natural history of malignant thyroid lymphomas. *Br J Surg* 1980; **67**: 475-7.
20. Mambo NC, Irwin SM. Anaplastic small cell neoplasms of the thyroid: an immunoperoxidase study. *Hum Pathol* 1984; **15**: 55-60.
21. Aozasa K, Inoue A, Tajima K, Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K. Malignant lymphomas of the thyroid gland: analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. *Cancer* 1986; **58**: 100-4.
22. Vigliotti A, Kong J, Fuller LM, Velasquez WS. Thyroid lymphomas stages IE and IIE: comparative results for radiotherapy only, combination chemotherapy only, and multimodality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; **12**: 1807-12.
23. Tobler A, Maurer R, Hedinger CE. Undifferentiated thyroid tumors of diffuse small cell type. *Virchows Arch A* 1984; **404**: 117-26.
24. Faure P, Chittal S, Woodman-MemetEAU F et al. Diagnostic features of primary malignant lymphomas of the thyroid with monoclonal antibodies. *Cancer* 1988; **61**: 1852-61.
25. Pyke CM, Grant CS, Haberman TM et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: is more than biopsy necessary? *World J Surg* 1992; **16**: 604-10.
26. Isaacson PG. B cell lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue (MALT). *Bull Cancer* 1991; **78**: 203-5.
27. Nizze H, Cogliatti SB, Schilling von C, Feller AC, Lennert K. Monocytoid B-cell lymphoma: morphological variants and relationship to low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1991; **18**: 403-14.

28. Ortiz-Hidalgo C, Wright DH. The morphological spectrum of monocytoid B-cell lymphoma and its relationship to lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1992; **21**: 555-61.
29. Isaacson PG, Wotherspoon AC, Diss T, Pan L. Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1991; **15**: 819-28.
30. Isaacson PG, Androulakis-Papachristou A, Diss TC, Pan L, Wright DH. Follicular colonization in thyroid lymphoma. *Am J Pathol* 1992; **41**: 43-52.
31. Mathias-Guiu X, Esquius J. Lymphoepithelial lesion in the thyroid: a non-specific histological finding. *Pathol Res Pract* 1991; **187**: 296-300.
32. Logue JP, Hale RJ, Stewart AL, Duthie MB, Banerjee SS. Primary malignant lymphoma of the thyroid: a clinicopathological analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; **22**: 929-33.
33. Schwarze EW, Papadimitriou CS. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Pathol Res Pract* 1980; **167**: 343-62.
34. Rivas C, Echezarreta G, Garcia R et al. A multi-parametric study of malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (Malt). *Leukemia Lymphoma* 1992; **8**: 87-96.
35. Chan JKC, Ng CS, Isaacson PG. Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am J Pathol* 1990; **136**: 1153-64.
36. Hall PA, Jass JR, Levison DA et al. Classification of primary gut lymphomas (letter). *Lancet* 1988; **ii**: 958.
37. Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988; **19**: 1315-26.
38. Holm LEW, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risk in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; **312**: 601-4.
39. Hamburger JI, Miller JM, Kini SR. Lymphoma of the thyroid. *Ann Intern Med* 1983; **99**: 685-93.
40. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A et al. Primary lymphoma of the thyroid: a clinical, histological and immunohistochemical study of 20 cases. *Histopathology* 1990; **17**: 201-9.
41. Lauritzen AF, Ralfkiaer E. Use of monoclonal antibodies for the typing of malignant lymphomas in routinely processed biopsy samples. *APMIS* 1991; **99**: 631-9.
42. Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G. B cell associated monoclonal antibody L26 may occasionally label T cell lymphomas. *APMIS* 1989; **97**: 1003-6.
43. Linder J, Ye Y, Harrington DS, Armitage JO, Weisenburger DD. Monoclonal antibodies marking T lymphocytes in paraffin-embedded tissue. *Am J Pathol* 1987; **127**: 1-8.
44. Treasure J, Lane A, Jones DB, Wright DH. CD43 expression in B cell lymphoma. *J Clin Pathol* 1992; **45**: 1018-22.
45. Chadburn A, Husain S, Knowles DM. Monoclonal antibody OPD4 detects neoplastic T cell but does not distinguish between CD4 and CD8 neoplastic T cells in paraffin tissue sections. *Hum Pathol* 1992; **23**: 940-7.
46. Jaffe ES. The role of immunophenotypic markers in the classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1990; **17**: 11-9.
47. Ngan B-Y, Picker LJ, Medeiros LJ, Warnke RA. Immunophenotypic diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma in paraffin sections. *Am J Clin Pathol* 1989; **91**: 579-83.

Žilne neoplastične in proliferativne lezije ščitnice

Vascular neoplastic and proliferative lesions of the thyroid gland

Janez Lamovec

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišča. Žilne, neoplastične in proliferativne lezije ščitnice so izjemno redke. V arhivu Oddelka za patologijo Onkološkega inštituta v Ljubljani smo za obdobje 1973-1992 med 1131 primeri gošč in adenomov, 524 primeri neanaplastičnih karcinomov in 73 primeri anaplastičnih tumorjev ščitnice našli le dva primera netumorske žilne proliferacije in 2 primera angiosarkoma.

Metode. Te štiri primere smo ponovno pregledali in uporabili vrsto imunohistokemijskih reakcij, predvsem za dokaz njihove endotelijske narave (faktorju VIII sorodni antigen, lektin vrste *Ulex europeus*).

Rezultati. Makroskopska in mikroskopska podoba obeh malignih tumorjev je bila značilna za angiosarkom, kar je potrdila pozitivna reakcija na faktor VIII v obeh primerih in še na *Ulex europeus* v enem. Hkrati pa so bile nekatere tumorske celice pozitivne na keratin, kar je lastnost epitelioidnih angiosarkomov. V obeh primerih vaskularnih proliferativnih lezij je šlo za papilarno endotelijsko proliferacijo v centru hemoragičnega folikularnega nodusa.

Zaključek. Angiosarkom ščitnice je zelo agresiven tumor, zaradi katerega bolnik zelo kmalu umre. Je bolezen alpskih področij, kar naša primera še dodatno potrjuje. S svetlobno mikroskopijo postavljena diagnoza mora biti podprta tudi imunohistokemijsko. Žilna proliferacija v hemoragičnem nodusu pa je povsem benigna lezija, ki lahko morfološko posnema žilni tumor.

Ključne besede: ščitnica, angiosarkom, vaskularna endotelijska hiperplazija

Background. Vascular neoplastic and proliferative lesions of the thyroid gland are extremely rare. In the files of the Department of Pathology, Institute of Oncology, Ljubljana, for the period from 1973 to 1992, 2 cases of non-tumorous vascular proliferation and 2 cases of angiosarcoma were found among 1131 cases of goiter and adenoma, 524 cases of non-anaplastic carcinoma and 73 cases of anaplastic tumours.

Methods. The retrieved cases were re-examined and a number of immunohistochemical reactions were employed, particularly those able to prove the endothelial origin of these lesions (factor VIII related antigen, *Ulex europeus* lectin).

Results. Gross and light microscopic aspects of both malignant tumours were characteristic of angiosarcoma which was confirmed by positive reaction for factor VIII in both, and also for *Ulex Europeus* in one case. Additionally, some tumour cells also showed positive reaction for keratin which is a feature of epithelioid angiosarcomas. Both vascular proliferative lesions presented as a papillary endothelial proliferation inside the hemorrhagic follicular nodule.

Conclusions. Angiosarcoma of the thyroid represents a very aggressive tumour with an early fatal outcome. It is a disease of Alpine regions, with our two cases adding further evidence to that fact. Light microscopical diagnosis should also be confirmed immunohistochemically. Vascular proliferative lesions are perfectly benign but may morphologically resemble vascular tumours.

Key words: thyroid gland, angiosarcoma, vascular endothelial hyperplasia

Uvod

Žilne in psevdžilne lezije ščitnice so izjemno redke; benigni žilni tumorji so skoraj nepozna-

ni,¹ psevdžilne in žilne proliferativne lezije, ki posnemajo žilne tumorje, so le malo pogostejše,²⁻⁴ še najbolj pogosti, a še vedno zelo redki, so maligni žilni tumorji ščitnice, angiosarkomi, ki so predvsem bolezen alpskih področij.⁵⁻¹⁰ Sam obstoj slednjih je bil še do nedavnega predmet nasprotujočih si mnenj.^{5, 6, 11, 12} Pred-

met te študije je pregled kazuistike Oddelka za patologijo Onkološkega inštituta za obdobje zadnjih dvajsetih let (1973-1992) ter opis primerov takšnih lezij, predvsem malignih.

Material in metode

V dvajsetletnem obdobju od 1973 do 1992 smo na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta v Ljubljani obravnavali 1131 primerov golš in adenomov ščitnice, 524 primerov neanaplastičnih karcinomov in 73 primerov anaplastičnih tumorjev ščitnice. V vsem tem obdobju nismo našli niti na en sam primer benignega žilnega tumorja (hemangioma ali limfangioma), pač pa na dva primera žilne proliferacije v skupini golš oziroma adenomov in na dva primera angiosarkoma med anaplastičnimi tumorji. Oba primera žilne proliferacije ter oba angiosarkoma smo ponovno histološko pregledali ter izvedli imunohistokemijske reakcije. V vseh primerih je bilo tkivo fiksirano v 10 % pufranem formalinu. Za svetlobno mikroskopsko preiskavo smo uporabili rezine, obarvane s hematoksilin-eozinom. Za imunohistokemijske reakcije smo parafinske rezine deparafinizirali, hidrirali in obdelovali z 2 % vodikovim peroksidom v absolutnem metanolu pri sobni temperaturi 15 minut, da bi blokirali endogeno peroksidazo. Pri vseh reakcijah, razen pri lektinu vrste *Ulex europeus*, smo uporabili avidin-biotin-peroksidazno metodo po Hsu-ju in sod.¹³ Primarna protitelesa, ki smo jih uporabili, so bila: antitiroglobulin (monoklonalni) 1:8000, antikalcitonin (monoklonalni) 1:1000, antikeratin - wide spectrum screening-WSS (poliklonalni) 1:8000, antiepitelijski membranski antigen (EMA) (monoklonalni) 1:700, antifaktorju VIII sorodni antigen (poliklonalni) 1:1000, anti-S-100 protein (poliklonalni) 1:1000, antivimentin (monoklonalni) 1:10, antilaminin (monoklonalni) 1:4000, anti-alfa-1-antitripsin (poliklonalni) 1:1500, anti-alfa-1-antihimotripsin (poliklonalni) 1:1500, antilizocim (poliklonalni) 1:1500. Pri reakciji z lektinom vrste *Ulex europeus* (1:200) smo uporabili indirektno imunoperoksidazno reakcijo. Inkubacija z vsemi protitelesi je trajala 30 minut pri sobni temperaturi. Pri reakcijah na tiroglo-

bulin, keratin WSS, EMA, faktorju VIII sorodni antigen in laminin smo uporabili proteolizo s proteazo v trajanju 15 minut in pri proteinu S-100 5 minut. Vse serume so izdelali pri DAKO, Kopenhagen, razen laminina (Sigma, St. Louis, Mo.). Kot kromogen smo uporabili diaminobencidin. Pri vsakem protitelesu smo uporabili primerne kontrole.

Rezultati

Klinični podatki:

Primer 1 (angiosarkom ščitnice): 64-letna bolnica je bila sprejeta v drugo bolnico zaradi bolečin v golši, ki jo je imela že dvajset let. Te so se pojavile v zadnjem času. Bolnici so napravili popolno levostransko in subtotalno desnostransko tiroidektomijo. Na Onkološki inštitut je bila sprejeta zaradi nadaljnega zdravljenja. Bila je obsevana na vrat in zgornji mediastinum. Tri leta po končanem zdravljenju nima znakov lokalne ali oddaljene bolezni.

Primer 2 (angiosarkom ščitnice): 56-letna bolnica je bila sprejeta na Onkološki inštitut zaradi bolečin na desni strani vratu. Pri pregledu so odkrili nodus v desnem režnju ščitnice, ki je segal tudi v retrosternalni prostor. Bezgavke na vratu niso bile povečane. Scintigrafija z radioaktivnim jodom (J^{136}) in tehnejem (Tc^{99}) je pokazala afunkcionalni nodus desnega režnja. Laboratorijske vrednosti serumske koncentracije tiroglobulina, tiroksina, trijodtironina, tirotropina, kalcitonina, 5-hidro-ksiindolocentne kisline, vanilinmandljeve kisline, kateholaminov in karcinoembrioničnega antigena so bile v normalnih okvirih.

Z aspiracijsko biopsijo ščitnice s tanko iglo so dobili le nekrotično tkivo in nekaj suspektnih celic. Bolnico so operirali in napravili subtotalno tiroidektomijo ter jo po operaciji obsevali. Šest mesecev po operaciji so z računalniško tomografijo dokazali recidivni tumor v mehkih tkivih vratu in mediastinumu, bolnica je bila disfagična. Razvila se je kompletna zapora požiralnika. Z laserjem so ji poskušali razširiti stenotični požiralnik, a brez uspeha; napravili so traheo- in gastrostomo. Tri tedne po zadnji operaciji je bolnica masivno zakravela skozi

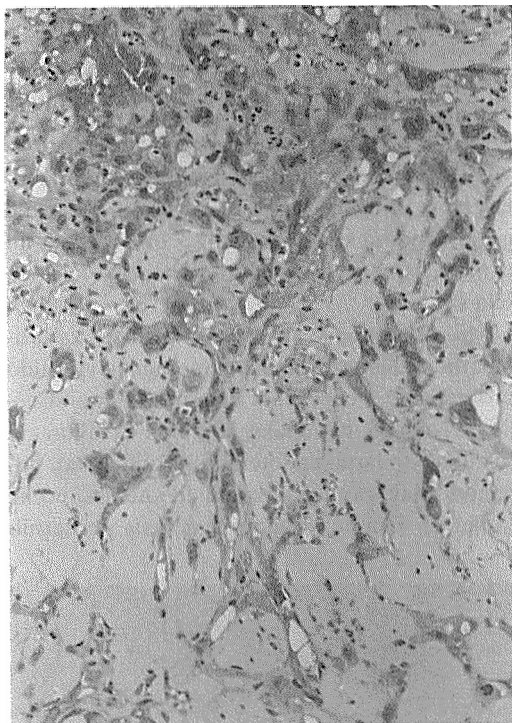
traheostomo in umrla, devet mesecev po tiroidektomiji. Bila je obducirana.

Primer 3 (žilna proliferacija): 46-letni bolnik je prišel v bolnico zaradi zatrdline na desni strani vratu, ki jo je opazil pred enim mesecem. Laboratorijski izvidi so bili v normalnih mejah, razen blago povišanega tiroglobulina. Bolniku so napravili desnostransko lobektomijo in resekcijo istmusa žleze. Po letu in pol je brez težav.

Primer 4 (žilna proliferacija): 61-letna bolnica je imela deset let golšo, ki se je v zadnjem času povečala. V istmusu žleze so odkrili hladen, hipoehogeni nodus. Napravili so resekcijo žleze.

Patološki opis: Makroskopski videz ščitnice je bil v obeh primerih angiosarkoma zelo podoben: v multinodozni golši je bil dominanten, rumeno-sivo-vijoličen, nekrotičen, hemoragičen in hialiniziran nodus, ki je meril 4 cm v največjem premeru v prvem, in 7.5 cm v drugem primeru. Ostali nodusi so imeli običajno podobo, kot jo vidimo pri multinodularni golši.

Tudi mikroskopska slika angiosarkoma je bila v obeh primerih izredno podobna. Večji del tumorskega nodusa je zavzemalo skoraj acelularno, hialino vezivo, deloma pa hemoragično in nekrotično tkivo. Vitalnega neoplastičnega tkiva je bilo relativno malo: tvorili so ga dizorganizirani trakovi, trabekule in nepravilne skupine epitelioidnih neoplastičnih celic, mnoge celice so bile tudi disociirane in so posamično ležale v hialinem matriksu. Ponekod so celični trakovi vsebovali intercelularne svetline in nakazovali ali jasno tvorili žilne strukture (slika 1). Neoplastične celice so vsebovale večinoma obilno amfofilno citoplazmo, ki je na mnogih mestih tvorila intracitoplazmatske svetline. Jedra teh celic so bila velika, ovalna, s prašnatim kromatinom in z zelo izstopajočimi velikimi nukleoli. Mitoze so bile zmerno številne, tudi atipične. V prvem primeru tumorsko tkivo ni preraščalo debele hialine kapsule nodusa, v drugem pa je bila ta na več mestih preraščena, tumorsko tkivo je dokaj diskretno vraščalo v okolno tkivo ščitnice, v periglandularno maščevje in vezivo, delno oklepalo žlezo obščitnico in na nekaj mestih vraščalo v manjše ortotopne



Slika 1. Angiosarkom ščitnice: skupine in trakovi epitelioidnih neoplastičnih celic v hialinem matriksu. Vidijo se številne inter- in intracelularne svetline in nakazane žilne strukture. Hematoksilin in cozin, 300 x.

Figure 1. Angiosarcoma of the thyroid gland: sheets and ribbons of epithelioid neoplastic cells in the hyaline background are seen. Numerous inter- and intracellular lumina are shown with abortive vascular structures. Hematoxylin-cosin, x 300.

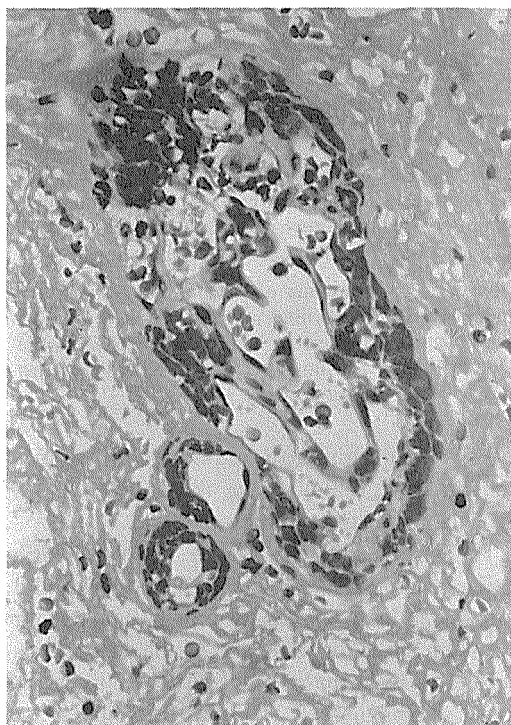
žile. V obeh tumorskih nodusih so bili še pičli ostanki mikrofolikularnega tkiva, ki je bilo v drugem primeru nekoliko atipično.

Tumorske celice so bile v obeh primerih imunohistokemijsko pozitivne na faktorju VIII sorodni antigen, na vimentin in na laminin ter v prvem primeru tudi na lektin vrste *Ulex europeus*. Reakcija na faktor VIII je bila pozitivna v mnogih celicah, tako v tistih, ki so openjale neoplastične žilne prostore kot tudi v onih brez vazofornosti. Reakcija je bila zmerna do močna. Reakcija na lektin vrste *Ulex europeus* je bila pozitivna le v redkih celicah prvega primera, a nedvoumna. Poleg tega pa so bile posamezne ali manjše skupine tumorskih celic pozitivne na keratin in to v

obeh primerih. Ostale imunohistokemijske reakcije so bile negativne.

Tudi v obeh primerih žilne proliferacije je bila makroskopska podoba nodusa s to lezijo podobna – šlo je za hemoragični, temno rjavo vijolični nodus, ki je bil v prvem primeru solitaren, v drugem pa v sklopu multinodozne golše. Nodusa sta merila po 2,7 oziroma 3,5 cm v največjem premeru. V centralnem delu sta bila krhkejša.

Mikroskopsko je šlo v enem primeru za folikularni nodus z obsežnimi hemoragijami in žilno proliferacijo v centralnih hemoragičnih področjih, s tvorbo kompleksnih žilnih struktur in fokalno papilarno endotelijsko proliferacijo, ponekod z nakazanimi atipijami endotelijskih celic (Slika 2). Opisana lezija ni zajemala perifernih



Slika 2. Papilarna endotelijska proliferacija: kompleksna žilna struktura s papilarnimi endotelijskimi poganjki v fibrinski masi v centru hemoragičnega nodusa. Hematoksilin in eozin, 600 x.

Figure 2. Papillary endothelial proliferation: a complex vascular structure with papillary endothelial sprouts inside the fibrinous masses in the center of the hemorrhagic nodule. Hematoxylin-eosin, x 600.

delov nodusa, ki ga je tvorilo mikrofolikularno tkivo. Endotelijske celice so bile pozitivne na faktor VIII in na *Ulex europeus* ter negativne na keratin.

V drugem primeru je bil hemoragični nodus mikstofolikularen, v centralnem hemoragičnem področju pa je bila podobna lezija, kot v prvem primeru.

Razpravljanje

Problem žilnih tumorjev ščitnice je omejen skraj le na problem prepoznavanja in priznavanja angiosarkoma. Še nedavno so nekateri avtorji zanikali obstoj te entitete, češ da gre za posebno angiomatoidno obliko anaplastičnega karcinoma in ne za pravi angiosarkom.^{11, 12} Novejše študije o tem problemu pa so močno okrepile položaj zagovornikov te entitete, saj so z uporabo imunohistokemijskih reakcij in ultramikroskopskih preiskav lahko dokazali endotelijski izvor oziroma endotelijsko diferenciacijo pri teh neoplazmah.^{6, 7, 10, 14-17} V obeh naših primerih je bila svetlobno mikroskopska in imunohistokemijska podoba tumorja značilna za angiosarkom. Lektin vrste *Ulex europeus*, pozitiven v enem primeru, ni popolnoma specifičen za endotelij in so ga občasno dokazali v normalnih in neoplastičnih endotelijskih celicah, je pa bolj senzitiven kot faktor VIII, pozitiven v obeh naših primerih,¹⁸⁻²¹ ki je specifičen za endotelij,^{19, 21-24} z enim samim, nam znanim poročilom o njegovi prisotnosti v neendotelijskem tumorju.²⁵ Opozorilo o možnosti nepravilne interpretacije pozitivne reakcije na faktor VIII pa prihaja iz študije Millsa in sod.,²⁶ ki je na primeru angiomatoidnega anaplastičnega karcinoma ščitnice dokazal, da pri bogato ožiljenih in hemoragičnih tumorjih lahko tumorske celice nespecifično prevzamejo ta antigen iz seruma oziroma trombocitov in tako imunohistokemijsko posnemajo endotelijske tumorje. V naših primerih je bila reakcija tumorskih celic pozitivna ne le v celicah, ki so openjale žilne strukture, ampak tudi v tistih na drugih mestih in stran od mest krvavitev.

Koekspresija keratina in endotelijskih označevalcev, prisotna v obeh naših primerih, je bila

že opisana pri angiosarkomih ščitnice in različno interpretirana. Švicarski avtorji jo razlagajo kot znak dvojne, t.j. endotelijsko-epitelijske diferenciacije pri teh tumorjih,^{27, 28} nekateri drugi pa kot lastnost tako imenovanih epitelioidnih žilnih neoplazem,¹⁷ kar velja tudi za take tumorje drugih lokalizacij.^{29, 30}

Angiosarkom ščitnice je zelo agresiven tumor s preživetjem, ki se šteje v mesecih.^{5, 9} Tako ni dosti drugačen kot veliko pogostejši anaplastični karcinom ščitnice.³¹ Le redko, ko je tumor manjši in inkapsuliran, je lahko preživetje daljše;^{17, 32} tako je bilo tudi v enem naših primerov.

Naša primera še dodatno povečujeta število alpskih primerov te bolezni, saj so poročila o njih iz nealpskih področij le sporadična.¹⁴⁻¹⁷ Ta alpska področja so hkrati tudi področja golšavosti. Zveza med golšavostjo in kasnejšim pojavom angiosarkoma ni jasna. Pri dolgotrajnih golšah pride v njih do regresivnih sprememb, ki se kažejo kot edem, krvavitve, miksomatozna degeneracija in ciste z določeno organizacijo teh sprememb, kar običajno vidimo v končni fazi kot fibrozo s hialinizacijo in kalcifikacijami. Včasih te organizacijske pojave odkrijemo v bolj zgodnji, proliferativni fazi, največkrat v obliki celularne fibroze, a mnogo redkeje s sliko žilne proliferacije, ki lahko posnema žilne tumorje, včasih s papilarno endotelijsko proliferacijo. Večina takšnih lezij je bila opisana po citoloških punkcijah ščitnice,⁴ a tudi kot spontan pojav v hemoragičnih nodusih,³ tako tudi v obeh naših primerih. Ob takšnih pojavih si lahko zamislimo, da se kakšna od teh reaktivnih endotelijskih proliferacij iztiri in sproži proces neoplastične progresije, ki vodi v angiosarkom ščitnice.

Literatura

- Pickleman JR, Lee JF, Straus FH, Paloyan E. Thyroid hemangioma. *Am J Surg* 1975; **129**: 331-3.
- Celasun B, Aksu A, Ozguven MA, Gunhan O, Finci R. Lymphangioma-like change of the thyroid. *Histopathology* 1992; **21**: 485-6.
- Chen KTK. Extravascular papillary endothelial hyperplasia. *J Surg Oncol* 1987; **36**: 52-4.
- Axiotis CA, Merino MJ, Ain K, Norton JA. Papillary endothelial hyperplasia in the thyroid following fine-needle aspiration. *Arch Pathol Lab Med* 1991; **115**: 240-2.
- Egloff B. The hemangioendothelioma of the thyroid. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1983; **400**: 119-42.
- Ruchti C, Gerber HA, Schaffner T. Factor VIII-related antigen in malignant hemangioendothelioma of the thyroid: additional evidence for endothelial origin of this tumor. *Am J Clin Pathol* 1984; **82**: 474-80.
- Pfaltz M, Hedinger Chr, Saremaslani P, Egloff B. Malignant hemangioendothelioma of the thyroid and factor VIII-related antigen. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1983; **401**: 177-84.
- Schaffer R, Ormanns W. Immunohistochemischer Nachweis von Faktor VIII-Antigen in malignen Hamangioendotheliomen der Schilddrüse: Ein Beitrag zur Histogenese. *Schweiz Med Wschr* 1983; **113**: 601-5.
- Thaler W, Riccabona G, Riedler L, Schmid . Zum malignen Hamangioendothelium der Schilddrüse. *Der Chirurg* 1986; **57**: 397-400.
- Totsch M, Dobbler G, Feichtinger H, Sandbichler P, Ladurner D, Schmid KW. Malignant hemangioendothelioma of the thyroid: Its immunohistochemical discrimination from undifferentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1990; **14**: 69-74.
- Meissner WA, Warren S. Tumors of the thyroid gland. In: *Atlas of tumor pathology*. 2nd ser., fasc 4. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1969: 125.
- Krisch K, Holzner JH, Kokoshka R, Jakesz R, Niederle B, Roka R. Hemangioendothelioma of the thyroid gland-true endothelioma or anaplastic carcinoma? *Path Res Pract* 1980; **170**: 230-42.
- Hsu S-M, Raine L, Finger H. The use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981; **29**: 577-80.
- Chan YF, Ma L, Boey JH, Yeung HY. Angiosarcoma of the thyroid: An immunohistochemical and ultrastructural study of a case in a Chinese patient. *Cancer* 1986; **57**: 2381-8.
- Tanda F, Massarelli G, Bosincu L, Cossu A. Angiosarcoma of the thyroid: a light, electron microscopic and histoimmunological study. *Hum Pathol* 1988; **19**: 742-5.
- Beer TW. Malignant thyroid haemangioendothelioma in a non-endemic goitrous region, with immunohistochemical evidence of a vascular origin. *Histopathology* 1992; **20**: 539-41.
- Eusebi V, Carcangiu ML, Dina R, Rosai J. Keratin-positive epithelioid angiosarcoma of thyroid. *Am J Surg Pathol* 1990; **14**: 737-47.
- Yonezawa S, Nakamura T, Tanaka S, Maruta K, Nishi M, Sato E. Binding of *Ulex europaeus* agglu-

- tinin-I in polyosis coli: comparative study with solitary adenoma in the sigmoid colon and rectum. *J Natl Cancer Inst* 1983; **71**: 19-24.
19. Ordonez NG, Batsakis JG. Comparison of Ulex europeus I lectin and factor VIII-related antigen in vascular lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1984; **108**: 129-32.
 20. Miettinen M, Holthofer H, Lehto V-P, Miettinen A, Virtanen I. Ulex europeus I lectin as a marker for tumors derived from endothelial cells. *Am J Clin Pathol* 1983; **79**: 32-6.
 21. Little D, Said JW, Siegel RJ, Fealy M, Fishbein MC. Endothelial cell markers in vascular neoplasms: an immunohistochemical study comparing factor VIII-related antigen, blood group specific antigens, 6-keto PGF1 alpha, and Ulex europeus I lectin. *J Pathol* 1986; **149**: 89-95.
 22. Alles JU, Bosslet K. Immunocytochemistry of angiosarcoma: A study of 19 cases with special emphasis on the applicability of endothelial cell specific markers to routinely prepared tissues. *Am J Clin Pathol* 1988; **89**: 463-71.
 23. Mukai K, Rosai J, Bugdorf WHC. Localization of factor VIII-related antigen in vascular endothelial cells using an immunoperoxidase method. *Am J Surg Pathol* 1980; **4**: 273-6.
 24. Guarda LA, Ordoney NG, Smith JL, Hanssen G. Immunoperoxidase localization of factor VIII in angiosarcomas. *Arch Pathol Lab Med* 1982; **106**: 515-6.
 25. Wilson AJ. Factor VIII-related antigen staining by immunoperoxidase technic in smaller laboratories: a potential problem. *Am J Clin Pathol* 1984; **81**: 117-20.
 26. Mills SE, Stallings RG, Austin MB. Angiomatoid carcinoma of the thyroid gland: anaplastic carcinoma with follicular and medullary features mimicking angiosarcoma. *Am J Clin Pathol* 1986; **86**: 674-8.
 27. Eckert F, Schmid U, Gloor F, Hedinger Chr. Evidence of vascular differentiation in anaplastic tumours of the thyroid - an immunohistological study. *Virchows Arch A* 1986; **410**: 203-15.
 28. Vollenweider I, Hedinger Chr, Sarenmaslani P, Pfaltz M. Malignant hemangioendothelioma of the thyroid, immunohistochemical evidence of heterogeneity. *Path Res Pract* 1989; **184**: 376-81.
 29. Gray MH, Rosenberg AE, Dickersin GR, Bhan AK. Cytokeratin expression in epithelioid vascular neoplasms. *Hum Pathol* 1990; **21**: 212-7.
 30. Fletcher CDM, Beham A, Bekir S, Clarke AMT, Marley NJE. Epithelioid angiosarcoma of deep soft tissue: a distinctive tumor readily mistaken for an epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1991; **15**: 915-24.
 31. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985; **83**: 135-85.
 32. Ladurner D, Totsch M, Luze T, Bangerl I, Sandbichler P, Schmod KW. Das maligne Hamangioendotheliom der Schilddrüse. *Wien Klin Wschr* 1990; **102**: 256-9.

Merske značilnosti morfometrijskih in histokemičnih metod za diagnostiko ščitničnih tumorjev*

Metric characteristics of stereological and histochemical methods in the diagnosis of thyroid tumours

Andrej Čör in Zdenka Pajer

Inštitut za histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Izhodišča. V skladu s klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije so folikularni tumorji klasificirani kot folikularni adenomi in folikularni karcinomi. Odločilni kriterij za diagnozo je vaskularna in/ali kapsularna invazija. Namen študije je bil poiskati metodo ali kombinacijo metod, ki bi izboljšale diagnostiko ščitničnih tumorjev.

Material in metode. 72 mišjih samic seva BALB/c, povprečno starih 6 tednov, je bilo glede na težo razdeljenih v 6 enako velikih skupin: 3 kontrolne in 3 perkloratne. Živali perkloratnih skupin so pile 1,2% raztopino natrijevega perklorata. Po 8 oz. 32 tednih poskusa sta bili po ena perkloratna in ena kontrolna skupina totalno, frakcionirano obsevani z 0,8 Gy žarkov gama v petih zaporednih dneh tako, da je bila celotna doza 4 Gy. Živali so živele do žrtvovanja 46 tednov po začetku poskusa. Odvzete in histološko analizirane so bile žleze ščitnice. Iz dobljenega materiala je bilo izbranih 10 histološko normalnih ščitnic, 10 ščitnic, kjer je prevladovala samo hipertrofija in hiperplazija folikularnih celic, 8 folikularnih adenomov in 10 folikularnih karcinomov. Preparati so bili obarvani s hematoksilin-eosinom, PAS in svetlim zelenilom ter s srebrom za prikaz zrn Ag-NOR. Preparati so bili nato morfometrično analizirani, določena sta bila povprečni volumen jeder folikularnih celic z metodo nukleatorja (\bar{V}_j) in povprečno število zrn Ag-NOR v jedru (Ag-NOR/jedro). Za obe metodi so bile določene naslednje merske značilnosti: veljavnost, natančnost in ekonomičnost.

Rezultati. Rezultati so pokazali signifikantno različne \bar{V}_j ($P < 0,05$) in Ag-NOR/jedro ($P < 0,005$) med folikularnimi karcinomi in adenomi. Veljavnost metode \bar{V}_j je bila 0,62, relativna standardna napaka 0,072 in indeks ekonomičnosti 0,37 s^{1/2}. Veljavnost metode štetja zrn Ag-NOR/jedro je bila 0,98, relativna standardna napaka 0,018, indeks ekonomičnosti pa 1,35 s^{1/2}.

Sklepi. Obe metodi sta se izkazali kot uporabni za diagnostiko folikularnih tumorjev ščitnice, vendar je bila metoda štetja zrn Ag-NOR veljavnejša, natančnejša in ekonomičnejša.

Ključne besede: folikularni ščitnični tumor, nukleator, Ag-NOR, veljavnost, učinkovitost.

Background. According to the histological typing system of thyroid tumours set up by the World Health Organisation, follicular neoplasms are classified as follicular adenomas and follicular carcinomas. The most important diagnostic parameter for cancer is the evidence of vascular and/or capsular infiltration. The aim of this work was to find a method or combination of methods which would improve the diagnosis of thyroid tumours.

Material and methods. 72 female mice of BALB/c strain, on average six weeks old, were divided into 6 groups of equal size according to body weight: 3 control and 3 perchlorate groups. The animals of the perchlorate groups were drinking 1.2% solution of sodium perchlorate. After 8 or 32 weeks of the experiment one control and one perchlorate group were totally irradiated with 0.8 Gy gamma rays on 5 consecutive days, the total dose amounting to 4 Gy. The animals were sacrificed 46 weeks after the beginning of the experiment. The thyroids were histologically analysed. From the material 10 histologically normal thyroids, 10 with hypertrophy and hyperplasia, 8 with follicular adenoma and 10 with follicular carcinoma were used. The slides were stained with hematoxylin-eosin, PAS-light green and with silver to show Ag-NORs. The average nuclear volume of the epithelial cells (\bar{V}_j) and the average number of Ag-NORs per nucleus (Ag-NOR/nucleus) were stereologically determined.

Results. The results showed significant differences in the \bar{V}_j ($P < 0.05$) and in the Ag-NOR/nucleus ($P < 0.005$) between follicular adenomas and follicular carcinomas. The validity of the method of measuring \bar{V}_j with nucleator

* Povzetek magistrskega dela prvega avtorja z enakim naslovom, Veterinarska fakulteta Univerze v Ljubljani. 1991.

was 0.62, relative standard error was 0.072 and the efficiency index was $0.37 s^{1/2}$. The validity of the method of counting Ag-NOR/nucleus was 0.98, relative standard error was 0.018 and the efficiency index was $1.35 s^{1/2}$. Conclusion. Both methods were applicable for distinguishing adenomas and carcinomas, but the method of counting Ag-NOR/nucleus was more valid, more accurate and more efficient than the method of measuring the average nuclear volume.

Key words: thyroid follicular tumour, nucleator, Ag-NOR, validity, efficiency.

Uvod

V skladu s klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije¹ so folikularni tumorji ščitnice klasificirani kot folikularni adenomi in folikularni karcinomi. Razlikovanje folikularnih karcinomov od folikularnih adenomov ščitnice predstavlja za patohistologa še vedno problem. Odločilna pri diagnosticiranju karcinoma je invazija v krvne žile in/ali skozi vezivno ovojnico. Vendar pa je postavljanje take diagnoze često zamudno in težavno, saj je potrebno natančno pregledovanje številnih rezin. Lang s sodelavci² svetuje, naj bi pregledali vsaj 10 blokov iz različnih mest ščitnice, da bi bila diagnoza karcinoma izključena. Zato je izredno težka in nezanesljiva tudi intraoperativna diagnostika s pomočjo zaledenele rezine. Tako bolniki kot tudi zdravniki pa bi bili zadovoljni tudi, če bi bila možna zanesljiva predoperativna diagnostika izključno iz citološkega materiala, dobljenega s tankoigelno biopsijo.

Številni raziskovalci se ukvarjajo s problemom histopatološke diagnostike folikularnih tumorjev. Folikularne adenome in karcinome poskušajo ločiti s histokemičnimi in imunohistokemičnimi metodami, vendar rezultati niso zadovoljivi. Vse več je tudi podatkov o uporabnosti molekularno bioloških metod.

Morfometrijske metode za ločevanje folikularnih tumorjev so uporabili že Lang in sod.,³ Boon in sod.,⁴ Schuh in sod.,⁵ ter Schürmann in sod.,⁶ vendar njihovi rezultati niso dokazali uporabnosti teh metod za diagnostiko ščitničnih tumorjev.

Metoda štetja zrn Ag-NOR se je izkazala kot uspešna za razlikovanje številnih vrst benignih in malignih tumorjev. Povprečno število

zrn Ag-NOR v jedru kaže na biološko aktivnost tumorja.⁷ Tumorji visoke stopnje malignosti imajo manjša zrnca Ag-NOR, ki pa so številnejša kot tista v jedrih tumorjev z nižjo malignostno stopnjo.⁸ Metodo štetja zrn Ag-NOR za razlikovanje benignih in malignih folikularnih tumorjev ščitnice po nam znani literaturi še niso uporabili.

Za smotno uporabo določene metode moramo poznati njene merske značilnosti: veljavnost, natančnost, zanesljivost in ekonomičnost. Veljavnost nam pove, ali so rezultati, dobljeni s kako metodo, v dovolj visoki korelaciji z rezultati standardne metode. Zanesljivost nam pove, koliko se rezultati kake metode pri ponovnih meritvah skladajo. Natančnost metode informira o tem, kako majhne razlike proučevane spremenljivke lahko s testom še razlikujemo pri določeni povečavi, določeni velikosti vzorca in pri določenem intervalu zaupanja. Ekonomičnost pa nam pove, kakšno natančnost nudi določena metoda, za izvajanje katere je potreben čas T. Kališnik in Pajerjeva⁹ sta za merilo ekonomičnosti predlagala indeks ekonomičnosti, ki je definiran kot kvocient recipročne vrednosti relativne standardne napake in kvadratnega korena časa T.

Namen naše raziskave je bil preizkusiti morfometrijsko metodo merjenja volumna jeder po principu nukleatorja in metodo merjenja povprečnega števila zrn Ag-NOR v jedru za diagnosticiranje ščitničnih tumorjev ter testirati veljavnost, natančnost in ekonomičnost uporabljenih metod. Želeli smo ugotoviti, ali sta obe metodi primerni za rutinsko diagnostiko ščitničnih tumorjev ter primerjati njune merske značilnosti.

Material in metode

72 mišjih samic seva BALB/c povprečne starosti 6 tednov smo naključno razdelili v 6 skupin po

12 živali. Polovica živali je bila tirostatik in sicer 1,2% vodno raztopino natrijevega perklorata (NaClO_4 , Irenat, Troponwerke, Köln), druga polovica pa vodovodno vodo. Po 8 oz. 32 tednih poskusa smo po eno perkloratno oz. kontrolno skupino živali totalno obsevali z 0,8 Gy žarkov gama v petih zaporednih dneh (skupna doza 4 Gy). Po ena skupina perkloratnih in kontrolnih živali pa sta bili neobsevani.

46 tednov po začetku poskusa smo žrtvovali 42 živali, medtem ko je 30 živali poginilo med poskusom. Živalim smo odvzeli ščitnice s trahejo, jih fiksirali v Bouinovi raztopini ter zalili v paraplast. Ščitnice smo narezali na 3 stopničaste serije 6 μm debelih rezin. Eno vzporedno serijo smo pobarvali s PAS in svetlim zelenilom, drugo s hematoksilinom in eozinom, tretjo pa smo impregnirali s srebrom¹⁰ za prikaz zrn Ag-NOR v jedrih.

Izdelane preparate smo histološko analizirali in ugotovili prisotnost tumorjev. Tumorje smo klasificirali v skladu s klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije.¹ Odločilna za našo diagnozo karcinom je bila invazija v krvne žile in/ali skozi vezivno ovojnico. Iz dobljenega materiala smo izbrali 10 histološko normalnih ščitnic, 10 ščitnic, pri katerih sta v histološki sliki prevladovali samo hipertrofija in hiperplazija folikularnih celic, 8 folikularnih adenomov in 10 folikularnih karcinomov. Nato smo izvedli kvantitativno morfometrično analizo vseh izbranih ščitnic s pomočjo polavtomatskega sistema za analizo slike IBAS 1000 (MOP-Videoplan Kontron, Eching, Nemčija). Ocenili smo povprečni volumen jeder folikularnih celic ter povprečno število zrn Ag-NOR v jedru in na areal profila jedra.

Ščitnica je izotropen sistem tako v ravnini kot v tridimenzionalnem prostoru.¹¹ Po principu nukleatorja smo določili povprečni volumen jeder epitelijskih celic (\bar{V}_j) s tem, da smo izmerili dolžine interceptov v jedrih, na katere so padle točke testnega sistema. Izmerili smo intercepte 100 jeder, v enem izostrenem nivoju, v vsakem drugem vidnem polju, pri 100-kratni povečavi objektiva.

S pomočjo iste aparature smo prešteli tudi povprečno število zrn Ag-NOR v jedru. Pre-

šteli smo zrnca v 100 jedrih pri 100-kratni povečavi objektiva. Pri tem različne velikosti zrn Ag-NOR nismo upoštevali. Hkrati z določanjem števila zrn Ag-NOR smo s polavtomatsko metodo izmerili tudi areal profila jedra.

Vrednosti povprečnega volumna jeder epitelijskih celic, povprečnega števila zrn Ag-NOR v jedru, povprečnega areala profila jedra in povprečnega števila zrn Ag-NOR na površino areala jedra za posamezne skupine smo statistično analizirali s pomočjo analize variance glede na stopnjo patološke rasti (normalna ščitnica, hipertrofično-hiperplastična ščitnica, adenom in karcinom).

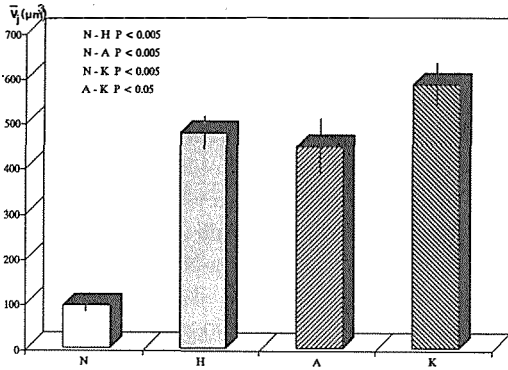
Določili smo merske značilnosti: veljavnost, natančnost in ekonomičnost za obe metodi. Za oceno veljavnosti smo rezultate vsake od metod primerjali s klasično patohistološko metodo ter izračunali biserialni korelacijski faktor R_{Bi} .¹² Za oceno natančnosti smo za vsako metodo izračunali vrednost relativne standardne napake. Izmerili smo čas, porabljen za vsako metodo. Iz kvocienta recipročne vrednosti relativne standardne napake in kvadratnega korena iz porabljenega časa smo izračunali indeks ekonomičnosti.⁹

Obe metodi smo nato primerjali med seboj glede na njune merske značilnosti.

Rezultati

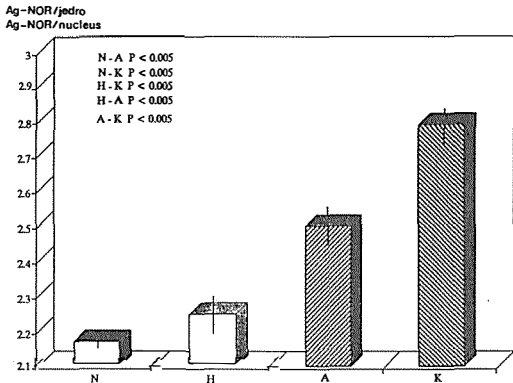
Histološka analiza je pokazala, da so se ščitnični karcinomi pojavili samo pri živalih, ki so dobivale perklorat. Pri kontrolni skupini živali karcinomov nismo našli, pač pa osem folikularnih adenomov. Rezultati merjenja povprečnega volumna jeder so pokazali signifikantne razlike med normalnimi ščitnicami in patološkimi ščitnicami ($P < 0,005$) ter med adenomi in karcinomi ($P < 0,05$) (slika 1).

Štetje zrn Ag-NOR je pokazalo signifikantne razlike med normalnimi in tumorskimi ščitnicami ($P < 0,005$), med ščitnicami s hipertrofijo in hiperplazijo ter tumorji ščitnice ($P < 0,005$), ter med adenomi in karcinomi ($P < 0,005$). Razlike med normalnimi ščitnicami in ščitnicami s hipertrofijo in hiperplazijo folikularnih celic niso bile signifikantne (slika 2).



Slika 1. Povprečni volumen jeder folikularnih celic (\bar{V}_j) ($\bar{x} \pm$ ISE) mišjih normalnih ščitnic (N), hipertrofično-hiperplastičnih ščitnic (H), folikularnih adenomov (A) in folikularnih karcinomov (K), dobljenih z metodo nukleatorja.

Figure 1. Average nuclear volume of the follicular cells (\bar{V}_j) ($\bar{x} \pm$ ISE) of normal mice thyroids (N), thyroids with hypertrophy and hyperplasia (H), follicular adenomas (A) and follicular carcinomas (K) measured with nucleator.



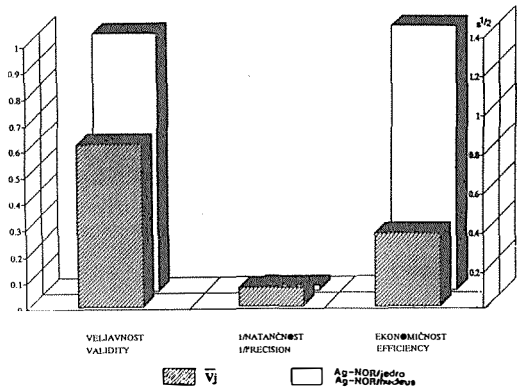
Slika 2. Povprečno število zrn Ag-NOR na jedro (Ag-NOR/jedro) ($\bar{x} \pm$ ISE) mišjih normalnih ščitnic (N), hipertrofično-hiperplastičnih ščitnic (H), folikularnih adenomov (A) in folikularnih karcinomov (K).

Figure 2. Average number of Ag-NORs per nucleus (Ag-NOR/nucleus) ($\bar{x} \pm$ ISE) of normal mice thyroids (N), thyroids with hypertrophy and hyperplasia (H), follicular adenomas (A) and follicular carcinomas (K).

Rezultati merjenja povprečne površine jedrnega profila so pokazali signifikantne razlike med normalnimi ščitnicami in ščitnicami v raznih patoloških stanjih ($P < 0,005$) ter med ščitnicami s hipertrofijo in hiperplazijo ter karcinomi ($P < 0,05$). Rezultati niso pokazali signifikantnih razlik med adenomi in karcinomi.

Rezultati merjenja povprečnega števila zrn Ag-NOR na površino jedrnega profila niso pokazali signifikantnih razlik med skupinami.

Veljavnost metode merjenja povprečnega volumna jedra po principu nukleatorja je bila 0,62, za metodo štetja zrn Ag-NOR pa 0,98. Relativna standardna napaka je bila za metodo merjenja volumnov 0,072, za metodo štetja zrn Ag-NOR pa 0,018. Indeks ekonomičnosti je bil za metodo merjenja volumnov 0,37, za metodo štetja zrn Ag-NOR pa 1.35 (slika 3).



Slika 3. Merske značilnosti metod merjenja povprečnega volumna jeder folikularnih celic tumorjev mišjih ščitnic (\bar{V}_j) in štetja zrn Ag-NOR na jedro (Ag-NOR/jedro).

Figure 3. Metric characteristics for measuring average nuclear volume of follicular cells (\bar{V}_j) and for counting number of Ag-NORs per nucleus (Ag-NOR/nucleus) of the mice thyroid tumours.

Razpravljanje

Perklorat deluje na folikularne celice ščitnice tako, da ovira vstop joda v celice. S tem zmanjšuje sintezo in sproščanje ščitničnih hormonov. Posledica je povečana stimulacija žleze s tirotropinom. Opisujejo, da je ravno ta dolgotrajna, povišana koncentracija tirotropina v krvi odgovorna za nastanek tumorjev folikularnih celic.¹³ Tudi v našem poskusu so se, razen pri eni neobsevani perkloratni živali, pri vseh ostalih živalih, ki so pile perklorat, razvili folikularni karcinomi ščitnic. Histološka analiza je pokazala, da so se razvili samo folikularni karcinomi, kar je v skladu s podatki iz literature.¹⁴

Če je folikularni tumor inkapsuliran in ne najdemo invazije v krvne žile, ga diagnosticiramo

ramo kot adenom. Vendar pa nekateri avtorji še vedno poudarjajo posebno kategorijo tako imenovanih atipičnih adenomov, z izrazito celično in jedrno polimorfijo in številnimi mitozami, ki pa so inkapsulirani in ne kažejo vaskularne invazije. Še vedno je odprto vprašanje, ali imajo folikularni adenomi sposobnost, da postanejo maligni, ali pa so nekateri tumorji s histološko sliko adenomov v bistvu že karcinomi.

Rezultati merjenja površin jedrnih profilov so pokazali signifikantne razlike med normalnimi ščitnicami in ščitnicami v raznih patoloških stanjih, niso pa pokazali signifikantnih razlik med folikularnimi adenomi in folikularnimi karcinomi. Naši rezultati so v skladu z rezultati Schürmanna in sod.⁶ Ker je merjenje površine jedrnih profilov odvisno od oblike in ni dovolj dober kazalec tridimenzionalnega jedrnega volumna, smo izmerili volumen jeder folikularnih celic po principu nukleatorja.

Merjenje volumnov jeder po principu nukleatorja se je izkazalo kot uporabno za diagnostiko ščitničnih tumorjev, saj smo dobili signifikantne razlike med folikularnimi adenomi in folikularnimi karcinomi, ki jih rezultati merjenja površine jedrnih profilov niso pokazali. V tem se naše raziskave z meritvami Schürmanna in sod.⁶ ne ujemajo, ker so le-ti ugotovili, da je metoda merjenja volumna jeder folikularnih celic neuporabna za diagnostiko ščitničnih tumorjev.

Štetje zrn Ag-NOR se je izkazalo za uporabno v diagnostiki folikularnih tumorjev ščitnice. Rezultati so pokazali signifikantne razlike med adenomi in karcinomi.

Bivariantni prikaz folikularnih adenomov in folikularnih karcinomov glede na povprečni volumen in na število zrn Ag-NOR na jedro je pokazal dobro diskriminacijo med benignimi in malignimi tumorji. Zunaj linije, ki diskriminira benigne in maligne tumorje, je ostal le en primer.

Veljavnost obeh metod smo določili tako, da smo izračunali biserialni korelacijski faktor med proučevano metodo in standardno patohistološko metodo. Korelacijski faktor za metodo štetja zrn Ag-NOR je bil 0,98, kar pomeni zelo visoko veljavnost, korelacijski koeficient za me-

todo merjenja volumnov jeder pa je bil 0,60.

Relativna standardna napaka je bila za metodo merjenja povprečnega volumna jeder 7,2%, za metodo štetja zrn Ag-NOR na jedro pa 1,8%. Če bi hoteli povečati natančnost morfometrijske metode, bi morali povečati število analiziranih jeder, s tem pa bi se povečal čas analize in na račun večje natančnosti bi se znižala ekonomičnost postopka.

Čas, porabljen za merjenje volumna jeder, je bil povprečno za 5 min krajši od časa porabljenega za štetje zrn Ag-NOR na jedro, vendar smo pri slednji metodi istočasno izmerili tudi površino jedrnega profila in dobili podatke o številu zrn Ag-NOR na površino jedrnega profila. Kljub tej razliki v času je metoda štetja zrn Ag-NOR ekonomičnejša zaradi manjše relativne standardne napake.

Naša študija je pokazala, da sta obe metodi, tako merjenje volumnov jeder folikularnih celic ščitnice, kot tudi štetje zrn Ag-NOR na jedro uporabni za diagnostiko ščitničnih tumorjev, vendar je metoda štetja zrn Ag-NOR na jedro veljavnejša, natančnejša in ekonomičnejša od metode merjenja povprečnih volumnov jeder po principu nukleatorja.

Rezultate naših raziskav bi bilo nujno potrebno preveriti še na folikularnih tumorjih, dobljenih iz človeških ščitnic.

Literatura

1. Hedinger C. *Histological tumor typing of thyroid tumours*. New York, Springer Verlag, 1988: 5-9.
2. Lang W, Georgii A, Stauch G, Kienzle E. The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland. *Virch Arch A Path Anat* 1980; **385**: 125-41.
3. Lang W, Georgi A, Atay Z. Differentialdiagnose zwischen atypischen Adenoma und folliculären Carcinoma der Schilddrüse. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1977; **61**: 275-79.
4. Boon ME, Lowhagen T, Cardoz PL, et al. Computation of preoperative diagnosis probability follicular adenoma and carcinoma of the thyroid on aspiration smears. *Anal Quant Cytol* 1982; **4**: 1-5.
5. Schuh D, Steidl R, Vos K. Unterscheidung von folliculären Adenomen und Karzinomen in der Schilddrüsenadelbiopsie durch computerunterstützte zytomorphometrische Untersuchungen. *Zentralbl Allg Pathol* 1980; **124**: 557-60.

6. Schürmann G, Mattfeld T, Feichter G, et al. Stereology, flow cytometry and immunohistochemistry of follicular neoplasms of the thyroid gland. *Hum Pathol* 1991; **22**: 179-84.
7. Crocker J, Nar P. Nucleolar organiser regions in lymphomas. *J Pathol* 1987; **151**: 111-8.
8. Crocker J, Egan MJ. Correlation between Ag-NOR size and numbers in nonHodgkin's lymphomas. *J Pathol* 1988; **156**: 233-9.
9. Kališnik M, Pajer Z. O merskih značilnostih stereoloških testov, zlasti o gospodarnosti. *Stereol Jugosl* 1981; **3**: 21-30.
10. Ploton D, Menager M, Jeannesson P, et al. Improvement in the staining and in the visualisation of the argyrophilic proteins of the nucleolar organiser region at the optical level. *Histochemical J* 1986; **18**: 5-14.
11. Koritnik K. *Stereološka analiza učinka ionizirajočega obsevanja na ščitnice podgan v različnih funkcionalnih stanjih*. Magistrsko delo, Veterinarska fakulteta, 1990.
12. Blejc M. *Statistične metode za psihologe*. Uprava za posredovanje dela LR Slovenije. Ljubljana, 1959: 86-9.
13. Riccabona G. *Thyroid cancer*. Berlin, Heidelberg, New York, Paris, London, Tokyo. Springer Verlag 1989: 3-46.
14. Li Volsi V. *Surgical pathology of thyroid*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. WB Saunders Company 1990: 173-212.

Pomen odkrivanja mutacij onkogenov ras pri tumorjih ščitnice Significance of ras oncogene mutations in human thyroid tumors

Mario Poljak in Miroslav Petrovec

Inštitut za mikrobiologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Izhodišča. Današnji modeli razvoja tumorjev kažejo, da je za preobrazbo normalne celice v maligno potrebno več genetskih sprememb. Mutacije onkogenov K-ras, H-ras in N-ras so dokazali v približno enakem odstotku v malignih in benignih tumorjih ščitnice. Ti podatki so v skladu s hipotezo, da mutacije onkogenov ras predstavljajo zgodnjo stopnjo v razvoju tumorjev. V posameznih študijah so pri določenih histoloških tipih tumorjev ščitnice dokazali zelo različno pogostnost pojavljanja mutacij onkogenov ras, še posebej pri makrofolikularnih adenomih in papilarnih adenokarcinomih.

Zaključki. Čeprav so bile raziskave opravljene na manjšem številu vzorcev, dosedaj zbrani podatki kažejo, da prisotnost ali odsotnost mutacij v onkogenih ras nima prognostične veljave. Za boljše razumevanje vloge onkogenov ras v razvoju tumorjev ščitnice bodo potrebne raziskave z večjim številom primerov in študije, ki bodo pojasnile medsebojne interakcije z drugimi genetskimi spremembami.

Ključne besede: onkogeni ras, tumorji ščitnice

Background. Current models of tumorigenesis propose that a series of genetic alterations occur during the progression from a normal cell to its malignant phenotype. Mutations in each of three ras genes (K-ras, H-ras, N-ras) have been identified in both thyroid adenomas and carcinomas, which is in agreement with the hypothesis that the ras mutations may constitute early steps in thyroid tumorigenesis. However, the prevalence of mutations in specific histological classes varies widely in different study populations, especially in macrofollicular adenomas and in papillary adenocarcinomas.

Conclusions. Although the number of examined cases is relatively small, previous results strongly suggest that the presence or absence of a ras gene mutation has no prognostic significance in thyroid carcinomas. A more profound understanding of the role of ras mutations in the various human thyroid tumour phenotypes will be gained by careful studies of the prevalence of point mutations of these genes in a large series of benign and malignant tumours, and of the significance of their coexistence with other genetic aberrations.

Key words: ras oncogenes, thyroid tumors

Uvod

Danes prevladuje mnenje, da ima osrednjo vlogo pri maligni preobrazbi celice motena funkcija približno petdesetih genov, ki nadzirajo zapletene procese, kot sta rast in razvoj celice.^{1,2} Beljakovinski produkti teh genov delujejo najpogosteje kot celični prenašalci signalov, rastni faktorji in receptorji za rastne faktorje. Nekateri od njih spodbujajo, drugi pa zavirajo

celično proliferacijo. Uravnoteženo delovanje teh genov je pogoj za normalen razvoj in rast celice. Prirojene ali pridobljene napake (mutacije) v področju teh genov se pokažejo kot kvantitativne ali kvalitativne spremembe njihovih beljakovinskih produktov, kar v določenih okoliščinah lahko povzroči nekontrolirano rast celic. Ravno zaradi lastnosti, da so v spremenjeni obliki povezani z nastankom tumorjev, so te, sicer normalne človeške gene, (neupravičeno) poimenovali onkogeni.^{1,2} Na splošno poznamo dve skupini onkogenov. Gene, katerih beljakovinski produkti v normalnih razmerah

spodbujajo celično proliferacijo in za katerih "tumorsko" delovanje je potrebna mutacija samo enega genskega alela, ki povzroči hiperaktivnost gena, po dogovoru imenujemo protoonkogeni (onkogeni v ožjem pomenu, dominantni onkogeni). Nasprotno pa gene, katerih beljakovinski produkti v normalnih razmerah zavirajo celično proliferacijo in za katerih "tumorsko" delovanje je potrebna mutacija obeh alelov, ki povzročijo inaktivacijo zaviralnega delovanja genov, imenujemo za tumor zaviralni geni (za tumor supresorski geni, antionkogeni, rastno supresivni geni, recesivni onkogeni).^{1, 2}

Onkogen največkrat dobi ime po vrsti organizma ali po tumorju, v katerem je prvič dokazano njegovo tumorsko delovanje. Ime onkogen je najpogosteje sestavljeno iz treh črk (npr. ras, myb, fos). Beljakovino, ki nastane kot produkt onkogenega, označujemo s črko p (protein), številom kilodaltonov njegove relativne molekulske mase in imenom onkogenega (npr. p21ras, p60src).^{1, 2}

Za maligno preobrazbo celice ni dovolj spremenjena funkcija le enega onkogenega, temveč so potrebne mutacije več onkogenov v isti celični liniji. Poleg večjega števila spremenjenih onkogenov je pomembno tudi zaporedje njihove aktivacije/inaktivacije – samo določena kombinacija teh dogodkov povzroči razvoj tumorja.^{1, 2}

Onkogeni ras

Najbolj proučeni protoonkogeni človeka so onkogeni ras.^{1, 2} Družina onkogenov ras je sestavljena iz treh funkcijskih genov, ki jih imenujemo Harvey-ras (H-ras), Kirstein-ras (K-ras) in neuroblastoma-ras (N-ras).³ Čeprav so locirani na treh različnih kromosomih (kromosomi 11, 12, 1), vsi trije onkogeni kodirajo skoraj povsem enako beljakovino z molekularno maso 21000 (p21ras). Beljakovinski produkt onkogenov ras je normalno vezan na notranjo stran celične membrane in je sposoben vezati gvanozintrifosfat (GTP).⁴ Po vezavi GTP-ja le-tega razcepi na fosfat in gvanozindifosfat (GTP-azna aktivnost). S procesom fosforilacije se nastali fosfat veže na aminokislino, ki imajo hidroksilne sku-

pine (serin, treonin). Tako se v notranjost celice prenašajo različni (najpogosteje hormonski) signali, pomembni za indukcijo celične rasti. Po opravljeni funkciji se aktivna oblika beljakovine ras spremeni v neaktivno.^{4, 5}

Normalni celični onkogen ras se najpogosteje transformira s točkasto mutacijo na kodonih 12, 13, 61.¹⁻³ Glicin se na mestu 12 najpogosteje zamenja z valinom. Zamenjava aminokislin povzroča konformacijske spremembe v GTP-aznem centru beljakovine ras, zaradi česar se zmanjša njena GTP-azna aktivnost.^{4, 5} Kadar namesto normalne beljakovine ras deluje mutirana oblika, poteka fosforilacija precej počasneje, prenos signala v celico pa je podaljšan. To pa povzroči nekontrolirano indukcijo celične rasti, kar je značilnost malignih celic.^{1, 2}

Celični onkogen ras je potreben za iniciacijo faze S (sinteza DNA) celičnega ciklusa.⁴ Mikroinjiciranje onkogenega ras ali njegovega beljakovinskega produkta v fibroblaste v fazi G0 sproži sintezo DNA.⁶ Do sinteze DNA ne pride, če z monoklonskimi protitelesi zavremo sintezo beljakovine ras.⁶

Onkogeni ras so najpogosteje spremenjeni človeški onkogeni.^{1, 2} Aktivirajoče mutacije onkogenov ras so našli v 90 % tumorjev eksokrinega dela trebušne slinavke, v 50 % adenokarcinomov pljuč in debelega črevesa, v 40 % tumorjev ščitnice, v 20 % tumorjev sečil, dojke in ustja materničnega vratu.^{3, 7-10} Pri bolnikih z adenokarcinomom pljuč je dokaz točkaste mutacije onkogenega K-ras zelo slab prognostični dejavnik.⁸⁻¹¹ Dokaz točkaste mutacije v kodonu 12 onkogenega K-ras je zaradi velike specifičnosti zelo uporaben dodatek pri diagnozi tumorja eksokrinega dela trebušne slinavke.^{3, 11}

Metode dokazovanja mutacij v onkogenih ras

Temeljna metoda za dokaz okvarjene funkcije onkogenega ras je transfekcijski test, ki sloni na sposobnosti mutirane oblike onkogenega ras, da transformira celično linijo mišjih fibroblastov NIH-3T3.^{3, 12, 13} Transfekcija pomeni prenos dela genoma iz ene celice v drugo. Z uporabo restriktivnih endonukleaz tumorsko DNA razrežemo in vnesemo v celično linijo. Če preisko-

vani tumor vsebuje mutirano obliko onkogenega *ras*, pride po integraciji v celični genom do maligne preobrazbe celične linije. Zaradi zapletenosti ta test ni primeren za analizo večjega števila vzorcev in se danes opravlja le izjemoma.³

Imunohistokemične metode so uporabljali večinoma v začetku raziskovanja motene ekspresije onkogenega *ras*.^{3, 14, 15} Največkrat so uporabljali monoklonsko protitelo RAP-5, pripravljeno proti sintetskemu peptidu, sestavljenem iz aminokislin 10-17 mutirane oblike p21 H-*ras*. Za istočasno prepoznavanje obeh oblik onkogenega *ras* (protoonkogene in mutirane) so uporabljali monoklonsko protitelo Y13-259. Nezadostna specifičnost uporabljenih monoklonskih protiteles, njihova premajhna občutljivost ter nasprotujoči si rezultati so povzročili zaton teh metod.¹¹

Hibridizacija dot-blot je zelo uporabna in hitra metoda, primerna za analizo večjega števila vzorcev.^{3, 16} Metoda vključuje izolacijo celotne genomske DNA, nanos DNA na najlonsko membrano ter hibridizacijo z označenimi fragmenti DNA, dolgimi okoli 20 nukleotidov, ti. sondami. Sonda hibridizira samo z deli DNA, ki imajo povsem skladno zaporedje nukleotidov. Izolirana DNA se zaporedno analizira s hibridizacijo pod zelo strogimi pogoji z več različnimi sondami, značilnimi za protoonkogeno obliko in najbolj pogoste mutirane oblike onkogenega *ras*. V primeru pozitivnega rezultata hibridizacije, je na najlonski membrani viden barvni madež. Prav zaradi oblike pozitivnega rezultata so navedeno metodo imenovali dot-blot (iz angl. dot-madež). Na ta način lahko identificiramo tudi tako majhno genetsko napako, kot je točkasta mutacija. Slaba stran metode je možnost lažno pozitivnih rezultatov, če hibridizacije ne izvajamo v strogo nadzorovanih okoliščinah.³

Razmeroma nova metoda za ugotavljanje točkastih mutacij, ki so jo veliko uporabljali pri študiju onkogenov *ras*, je metoda, ki s pomočjo encima RNAze-A razgrajuje napačno sparjene nukleotidne baze (angl. RNAse-A mismatch cleavage method).^{3, 17} Metoda temelji na sposobnosti encima telečje pankreasne RNAze-A,

da v dvovijačnem kompleksu RNA:RNA ali RNA:DNA prepozna mesto napačno sparjenih nukleotidnih baz (ki je rezultat mutacij), in na tem mestu razreže RNA. Z uporabo sond RNA, značilnih za normalno obliko onkogenega *ras*, je po hibridizaciji s tumorsko DNA, digestiji z RNAzo-A in po elektroforezi možno sklepati o obstoju genetskih sprememb v onkogenemu *ras*. Metoda je uporabna za analizo večjega števila vzorcev, je razmeroma hitra in primerna kot presejalni test za mutacije v onkogenemu *ras*.^{3, 11}

Verižna reakcija s polimerazo (PCR iz angl. polymerase chain reaction) je trenutno najbolj občutljivejša in najbolj specifična metoda za določanje genetskih napak v področju onkogenega *ras*.^{3, 7, 9-11, 18-21} Osnova metode je pomnoževanje določenih odsekov nukleinskih kislin *in vitro* s pomočjo encima termostabilne polimeraze DNA. Z več različnimi metode je mogoče v nekaj urah določen odsek onkogenega *ras* pomnožiti do milijonkrat. Tako dobimo zadostno količino DNA za nadaljnje analize (hibridizacija dot-blot, sekvenčna analiza). Zaradi zelo majhne potrebne izhodiščne količine DNA s to metodo lahko natančno in zanesljivo dokaže prisotnost genetskih napak tudi v arhivskih vzorcih, fiksiranih v formalinu in vklopljenih v parafin, kar odpira možnost retrogradnih raziskav z velikim številom primerov.^{11, 18} Komercialno razpoložljivi diagnostični kompleti za izvedbo PCR ter analizo večine znanih mutacij v področju onkogenega *ras* so dodatna prednost metode.

Onkogeni *ras* in tumorji ščitnice

Evalvacija vozličev v ščitnici je pomemben klinični problem. Pri opredeljevanju narave teh novotvorb uporabljamo več različnih metod, od katerih so najzanesljivejše patohistološke in citološke preiskave. Številni avtorji so raziskovali tudi moteno funkcijo onkogenov, da bi odkrili biološki označevalec, ki bi dodatno koristil pri razlikovanju med malignimi in benignimi spremembami ščitnice ter opredelitvi agresivnosti in prognoze kliničnega poteka bolezni.^{10, 19-28} Raziskave so na žalost pokazale, da razen onkoge-

nov ras večina od preiskovanih onkogenov (c-myc, c-myb, c-fos, c-erbB1, c-erbB2, c-sis, c-fms, c-abl, p53, Rb) v novotvorbah ščitnice ni pokazala motene funkcije. Pred kratkim so v papilarnem karcinomu ščitnice odkrili nov onkogen, ki so ga poimenovali PTC (iz angl. papillary thyroid carcinoma), njegova funkcija še ni znana.

Že v zgodnjih raziskavah so dokazali možnost maligne transformacije in vitro različnih diferenciranih celičnih linij ščitnice pri podgani po transfekciji z mutirano obliko onkogenega K-ras.²⁹ Podobne rezultate so dobili tudi v študijah na humanih linijah epiteljskih celic ščitnice.¹³ Pri podgani lahko induciramo in vivo razvoj karcinoma ščitnice z vbrizganjem retrovirusa, ki v svojem genomu vsebuje mutirano obliko K-ras onkogenega.³⁰

Ti eksperimenti so sprožili številne študije prevalence mutacij onkogenov ras v tumorjih ščitnice pri človeku.^{10, 19-26} Čeprav so začetne raziskave dale zelo obetajoče rezultate, ki so govorili o diagnostični uporabnosti določanja mutacij v onkogenih ras, so se mnenja v zadnjem času spremenila. V nasprotju s prvimi objavami, da je mutirano obliko onkogenega ras pri človeku možno dokazati samo v malignih tumorjih ščitnice,^{24, 25} se danes večina avtorjev strinja, da mutirane oblike onkogenega ras lahko dokažemo tudi v benignih spremembah.^{10, 21-23} Podatki, zbrani do januarja 1993, kažejo, da se mutirana oblika onkogenov ras pojavlja v 38 % adenomov in 47 % karcinomov ščitnice.

Predmet številnih raziskav je bila tudi prevalenca mutacij v onkogenih ras v posameznih histoloških tipih tumorjev ščitnice in njihova medsebojna primerjava.^{10, 19-25} Največje razlike v pogostosti pojavljanja mutiranih oblik onkogenega ras so našli v skupini makrofolikularnih adenomov (0-100 %) in v skupini papilarnih karcinomov (0-62 %). Do nedavnega je prevladovalo mnenje, da ima makrofolikularni adenom ščitnice nekoliko boljšo prognozo od mikrofolikularnega.²² Izhajajoč iz tega dejstva so nekateri avtorji dokazali pomembno razliko v pogostosti mutiranih oblik onkogenega ras pri teh dveh skupinah adenomov (mikrofolikularni adenom 50 %, makrofolikularni adenom

0 %).^{23,24} Z uporabo bolj občutljivih metod ter z raziskavami na večjem številu primerov so dokazali, da razlike ni.^{10, 22}

Podobni podatki obstajajo tudi za najpogostejši histološki tip karcinoma ščitnice - papilarni adenokarcinom. Ker edino v tem tumorju niso dokazali mutiranih oblik onkogenega ras, so s tem razlagali nekoliko blažji klinični potek v primerjavi z ostalimi karcinomi ščitnice.^{20, 25} Nedavno objavljeni podatki o približno enakomernem pojavljanju mutirane oblike onkogenega ras pri vseh histoloških tipih karcinoma ščitnice pa so tudi to razlago ovrgli.^{10, 21, 22}

Obstaja več možnih razlag za nasprotujoče si trditve različnih avtorjev o pogostosti mutiranih oblik onkogenov ras v tumorjih ščitnice.^{10, 22} Prvi in najpomembnejši razlog je uporaba zelo različnih metod (tako po specifičnosti kot po občutljivosti). Verižna reakcija s polimerazo, dopolnjena z dot-blot ali sekvenčno analizo PCR produkta, je danes najprimernejša metoda za take raziskave. Različne patohistološke razvrstitve in merila izbiranja vzorcev so drug pomemben razlog. Priporočajo, da vsak tkivni vzorec neodvisno pregledata dva patologa. Za razvrščanje priporočajo veljavno Klasifikacijo tumorjev ščitnice Svetovne zdravstvene organizacije.³¹ Kontaminacija vzorcev tumorske DNA z DNA normalne ščitnice ali stromalnega tkiva je zaradi dilucijskega učinka možen razlog lažno negativnih rezultatov. Pomembno je, da je v preiskovanem vzorcu samo tumorsko tkivo. Relativno majhno število primerov brez kontrolnih skupin ter neupoštevanje ostalih dejavnikov tveganja (izpostavljenost sevanju, pomanjkanje joda v prehrani, nivo TSH v serumu) je prav tako precej prispevalo k heterogenosti rezultatov. Ob vsem naštetem je mogoče, da so dobjeni rezultati samo odraz bioloških variacij.

Po zgledu raziskav, ki so dokazale statistično značilno slabšo prognozo nekaterih tumorjev človeka, če vsebujejo mutirano obliko onkogenega ras,^{8, 11} so podobne raziskave naredili tudi pri tumorjih ščitnice.²² Čeprav je število tako raziskanih tumorjev zaenkrat majhno, dosedanja rezultati kažejo, da prisotnost ali odsotnost mutirane oblike onkogenega ras nima nobenega prognostičnega pomena.

Zelo zanimiva so poročila o povezavi med določenimi mutacijami onkogeno ras in določenimi patohistološkimi tipi malignih tumorjev ščitnice.^{10, 22} Ugotovili so, da je 93% mutacij, odkritih v papilarnem adenokarcinomu, v kodonih 12 in 13 v področju onkogenov K-ras ali H-ras, medtem pa je v folikularnem adenokarcinomu 73% mutacij v kodonu 61 v področju H-ras ali N-ras. Dobljeni rezultati kažejo, da bi določanje mesta mutacije v onkogeno ras lahko bilo biološki označevalec za posamezni patohistološki tip karcinoma.¹⁰

Sklep

Z uporabo bolj občutljivih metod in s študijami z večjim številom primerov so v zadnjem času dokazali mutacije v onkogenih ras (v približno enakem odstotku) tako pri benignih kot pri malignih tumorjih ščitnice. Novejši podatki so v skladu z večstopenjskim modelom razvoja tumorjev, pri katerem mutacije onkogenov ras predstavljajo eno od zgodnjih stopenj onkogeneze, ki je skupna za benigne in maligne tumorje ščitnice.^{1, 2, 26} Razvoj tumorja v benigno ali maligno smer je odvisen od zaporedja in vrste onkogenov, ki se dodatno aktivirajo/inaktivirajo.^{1, 2} Eksperimentalna potrditev hipotetičnega modela je nedavni dokaz sinergističnega delovanja mutiranih oblik onkogenov ras, myc in p53 v maligni transformaciji več različnih celičnih linij in vitro.³²

Čeprav imajo mutirani onkogeni ras določeno vlogo v razvoju tumorjev ščitnice zaradi razmera zgodnjega pojava v onkogenezi, njihovo določanje zaenkrat nima večjega diagnostičnega in prognostičnega pomena.

Literatura

- Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991; **64**: 235-48.
- Wynford-Thomas D. Oncogenes and anti-oncogenes; the molecular basis of tumour behaviour. *J Pathol* 1991; **165**: 187-201.
- Bos JL. Ras oncogene in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989; **49**: 4682-9.
- Bourne HR, Sanders DA, McCormick F. The GTPase superfamily: a conserved switch for diverse cell functions. *Nature* 1990; **348**: 125-32.
- Hall A. The cellular functions of small GTP-binding proteins. *Science* 1990; **249**: 635-7.
- Feramisco JR, Gross M, Kamata T, Rosenberg M, Sweet RW. Microinjection of the oncogene form of the human H-ras protein results in rapid proliferation of quiescent cells. *Cell* 1984; **38**: 109-17.
- Suchy B, Zietz C, Rabes HM. K-ras point mutations in human colorectal carcinomas: relation to aneuploidy and metastasis. *Int J Cancer* 1992; **52**: 30-3.
- Rodenhuis S, Slebos RJC. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res* 1992; **52**: 2665-9.
- Halter SA, Webb L, Rose J. Lack of ras mutation and prediction of long-term survival in carcinoma of the colon. *Mod Pathol* 1992; **5**: 131-4.
- Karga H, Lee JK, Vickery AL, Thor A, Gaz RD, Jameson L. Ras oncogene mutations in benign and malignant thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **73**: 832-6.
- Slebos RJC, Boerrigter L, Evers SG, Wisman P, Mooi WJ, Rodenhuis S. A rapid and simple procedure for the routine detection of ras point mutations in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Diagn Mol Pathol* 1992; **1**: 136-41.
- Krontiris T, Cooper GM. Transforming activity in human tumor DNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; **78**: 1181-4.
- Lemoine NR, Staddon S, Bond J, Wylie FS, Shaw JJ, Wynford-Thomas D. Partial transformation of human thyroid epithelial cells by mutant Ha-ras oncogene. *Oncogene* 1990; **5**: 1833-7.
- Johnson TL, Lloyd RV, Thor A. Expression of ras oncogene p21 antigen in normal and proliferative thyroid tissues. *Am J Pathol* 1987; **127**: 60-5.
- Satoh M, Hatakeyama S, Sashima M, Suzuki A. Immunohistochemical detection of ras p21 in oral papilloma. *J Oral Pathol Med* 1990; **19**: 490-1.
- Verlaan de Vries M, Boggard ME, Van der Elst H, et al. A dot-blot screening procedure for mutated ras oncogenes using synthetic oligodeoxynucleotides. *Gene* 1986; **50**: 313-20.
- Winters E, Yamamoto F, Almoguera C, Peracho M. A method to detect and characterise point mutations in transcribed genes: amplification and overexpression of the mutant c-K-ras allele in human tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; **82**: 7575-9.
- Stork P, Loda M, Bosari S, Wiley B, Poppenhusen K, Wolfe H. Detection of K-ras mutations in pancreatic and hepatic neoplasms by non-isotopic mismatched polymerase chain reaction. *Oncogene* 1991; **6**: 857-62.

19. Moley JF, Brother MB, Wells SA, Spengler BA, Biedler JL, Brodeur GM. Low frequency of ras gene mutations in neuroblastomas, pheochromocytomas, and medullary thyroid cancers. *Cancer Res* 1991; **51**: 1596-99.
20. Wright PA, Lemoine NR, Mayall ES, et al. Papillary and follicular thyroid carcinomas show a different pattern of ras oncogene mutation. *Br J Cancer* 1989; **6**: 576-7.
21. Namba H, Gutman RA, Matsuo K, Alvarez A, Fagin JA. H-ras protooncogene mutations in human thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**: 223-9.
22. Suarez HG, du Villard JA, Severino M, et al. Presence of mutations in all three ras genes in human thyroid tumors. *Oncogene* 1990; **5**: 565-70.
23. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, et al. High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. *Oncogene* 1989; **4**: 159-64.
24. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, et al. Activated ras oncogenes in human thyroid cancers. *Cancer Res* 1988; **48**: 4459-63.
25. Suarez HG, du Villard JA, Caillou B, et al. Detection of activated ras oncogenes in human thyroid carcinomas. *Oncogene* 1988; **2**: 403-6.
26. Namba H, Rubin SA, Fagin JA. Point mutations of ras oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis. *Mol Endocrinol* 1990; **4**: 1474-9.
27. Fusco A, Grieco M, Santoro M, et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature* 1987; **328**: 170-2.
28. Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, et al. PTC is a novel rearranged form of the ret proto oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell* 1990; **60**: 557-63.
29. Ferrentino M, Di Fiore PP, Fusco A, et al. Expression of the oncogene of the Kirsten murine sarcoma virus in differentiated rat thyroid epithelial cell lines. *J Gen Virol* 1984; **65**: 1955-61.
30. Portella G, Ferulano G, Santoro M, Grieco M, Fusco A, Vecchio G. The Kirsten murine sarcoma virus induces rat thyroid carcinomas in vivo. *Oncogene* 1989; **4**: 181-7.
31. Hedinger CH, Williams ED, Sobim LH. *Histological typing of thyroid tumors*. 2nd ed. New York: Springer-Ferlag, 1988: 11-8.
32. Taylor WR, Egan SE, Mowat M, Greenberg AH, Wright JA. Evidence for synergistic interactions between ras, myc and a mutant form of p53 in cellular transformation and tumor dissemination. *Oncogene* 1992; **7**: 1383-90.

Imunski odziv proti lastnim antigenom in avtoimunske bolezni ščitnice

Immunity to self-antigens and autoimmune diseases of the thyroid gland

Vladimir Kotnik

Inštitut za mikrobiologijo, Medicinska fakulteta
v Ljubljani

Izhodišče. Avtoimunske bolezni ščitnice nastanejo zaradi prepoznavne lastnih ščitničnih antigenov in s tem spodbude lastnih imunsko zmožnih celic. Navadno je reagiranje z lastnimi antigeni onemogočeno, kar je posledica imunske tolerance.

Toleranca in avtoimunost. Načini nastanka imunske tolerance so zapleteni in mnogoteri. V posebnih okoliščinah imunska toleranca ugasne in pride do dejavnega imunskega odziva proti lastnim antigenom. Razvije se stanje avtoimunosti, ki v končni obliki preraste v avtoimunske bolezni.

Avtoimunske bolezni ščitnice. S predstavitvijo osnov nastanka imunske tolerance, avtoimunosti, posebno avtoimunosti pri boleznih ščitnice, poskuša avtor bralca seznaniti z nastankom teh bolezni in nakazati načine, s katerimi jih v zadnjem času poskušajo zdraviti.

Ključne besede: etiologija, patogeneza, diagnostika, zdravljenje

Background. Development of autoimmune diseases of the thyroid gland is a consequence of activation of immune cells recognizing thyroid self-antigens. Usually the recognition of self antigens is prohibited by development of immune tolerance.

Tolerance and autoimmunity. The origin of immune tolerance is a complicated and versatile process. In special situations self tolerance can be broken and autoaggression develops. Autoaggression can be gradual, from mild forms of autoimmunity to the most severe forms of autoimmune diseases.

Autoimmune diseases of the thyroid gland. With the explanation of the fundamental mechanisms of immune tolerance, of autoimmunity and particularly autoimmunity in thyroid diseases, the author tries to acquaint the reader with the origin of these diseases and show ways in which attempts have recently been made to cure them.

Key words: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment

Uvod

Imunski sistem je izboljšava prejšnjih primitivnejših varstvenih oblik živalskega organizma. Poglavitna zmožnost in inovacija imunskega sistema je, da je prepoznavanje tujkov specifično in da se prvi stik z določenim antigenom ohrani v spominu. Način prepoznavanja je organiziran tako, da imunsko zmožne celice istočasno prepoznajo lastne in tuje antigene, med njimi loču-

jejo in reagirajo s tujimi učinkovito le tedaj, kadar je navzoča informacija o lastnih.

Imunska toleranca

Imunska toleranca je posebna oblika imunskega odziva. Pri njej je reagiranje z lastnimi ali tujimi antigeni brez opaznega proizvoda (npr. protiteles, celic ubijalk). Imunska toleranca je reverzibilno stanje imunskega sistema in se lahko prekine. Če se prekine, pride do dejavnega prepoznavanja lastnih antigenov, pravimo, da je prišlo do avtoagresije.¹

Naslov avtorja: Prof. dr. Vladimir Kotnik, dr. med., Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo, Laboratorij za celično imunologijo, Korytkova 2, 61105 Ljubljana, Slovenija.

Nastanek imunske tolerance

Nekatera spoznanja o nastanku imunske tolerance so znana že dolgo.² Izvirajo iz opazovanj, da v določenih okoliščinah ob imunizaciji ne pride do dejavnega imunskega odziva. Molekule, ki so v pripravi za imunizacijo agregirane ali deagregirane, ali sestavljene iz aminokislin, ki so tolerogene, ali jih je premalo ali preveč, lahko sprožijo nastanek tolerance. Imunska toleranca lahko nastane z aktivacijo limfocitov T in z aktivacijo limfocitov B. Če nastane na nivoju limfocitov T, nastane hitro in traja dolgo, če nastane na nivoju limfocitov B, nastane počasi in hitro izgine. Pri nastanku tolerance so dejavno vpleteni limfociti T celice zaviralke. Nekateri eksperimentalni podatki pa dajo slutiti, da se lahko toleranca udejani tudi z aktivacijo celic pomagalk.^{3,4}

Toleranca za lastne antigene se razvije zgodaj v ontogenezi in se navadno ohrani celo življenje. Z rojstvom postane imunski sistem povsem učinkovit. Tudi v takšnem organizmu lahko nastane toleranca. Ta se razvije navadno proti tujim antigenom. Za nastanek avtoimunosti in avtoimunskih bolezni je pomembno, da se prekine toleranca proti lastnim antigenom.^{5,6}

Med modeli, ki skušajo razložiti nastanek imunske tolerance, je posebno nov tisti, ki ga je predlagala skupina, zbrana okoli T.A. Waldmanna.⁷ Izvira iz opazovanja, da lahko pri osebi, ki so ji vbrizgali za zdravljenje avtoimunske bolezni monoklonska protitelesa, ki zavirajo dejavnost celic CD4+ (celice pomagalk), inducirajo stabilno toleranco usmerjeno proti določenemu izbranemu tolerogenu. Takšno toleranco lahko vzdržujejo s ponovnimi injekcijami istega tolerogena neomejeno dolgo. Pri tem ni več potrebno zaviranje delovanja celic CD4+. Imunski odziv, prav tako pa tudi toleranca, lahko nastane ob stiku z isto antigensko determinanto. Signal, ki pri tem nastane, se prenaša v celico. Osnovni signal spremljajo sospodbujevalni signali, ki so posledica mnogih stikov med sodelujočimi celicami. Opredeljeni so kot reakcija vse ali nič (DA ali NE). Če je vsota vseh signalov premajhna, ostanejo specifični limfociti T nespodbujeni. Z večanjem števila za antigen

specifičnih limfocitov T (npr. ob imunizaciji) se večja možnost, da celice pridejo v stik, s tem pa se povečuje verjetnost, da bo prišlo do sospodbujanja. Če se to zgodi, se celice aktivirajo in pride do dejavnega imunskega odziva. Pogostnost celic, ki spoznajo določen antigen, odloča o tem, ali bo prišlo do nastanka imunske tolerance ali do dejavnega imunskega odziva. Če je spodbujenih celic malo, nastane toleranca. Takšne razmere so navadne v embrionalnem priželjcu. Razmere v sekundarnih limfatičnih organih v postembrionalnem življenju pa omogočajo sodelovanje med mnogimi ustreznimi celicami, s tem pa nastanek dejavnega imunskega odziva.

Avtoimunost

Kadar imunski sistem prepozna antigene lastnega organizma za tuje, govorimo o avtoimunosti.⁸ Navadno je pojav avtoimunosti nepomemben in ne prizadane zdravstvenega stanja osebe.³ V teh primerih govorimo o naravni avtoimunosti. Če je reaktivnost močnejša in proizvodi imunskega odziva vplivajo na zdravstveno stanje preiskovanca, govorimo o klinično izraženi avtoimunosti. Tudi to stanje še ni nujno povezano s škodo za organizem. Navadno je reverzibilno in postopoma izgine. V najhujših primerih pa je avtoimunski odziv tako intenziven, da pride do poškodbe na organih in tkivih. Tedaj govorimo o avtoimunske bolezni. Avtoimunske bolezni so pojav ireverzibilne avtoimunosti.

Nastanek avtoimunosti

Pojav avtoimunosti proti lastnim antigenom, ki so ločeni od imunskega sistema, tako imenovanim sekvestriranim antigenom, se da enostavno razložiti. Ker takšni antigeni v času imunske nezrelosti niso bili v dejavnem stiku z imenskimi celicami, se ni razvila toleranca. Ko se, zaradi poškodbe ali drugih vzrokov, porušijo pregrade, ki te antigene omejujejo in pridejo sekvestrirani antigeni v stik z imunsko zmožnimi celicami, jih te prepoznajo kot tuje in razvije se avtoimunost. Podobno je z antigeni iz okolja, ki zaradi

velike podobnosti z antigeni prizadetega organizma izzovejo navzkrižno imunost.² Ponavadi pa nastanka avtoimunosti ni mogoče preprosto razložiti.³

Za nastanek avtoimunosti se zdi pomembna genska predispozicija. Nekatere genske konstelacije iz sklopa pglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa (PHK) favorizirajo nastanek avtoimunskih bolezni⁸ (tabela 1). Takšne različice so pomemben dejavnik za nastanek avtoreaktivnosti. Nekateri antigeni PHK so na limfocitih T oblikovani v T-celične receptorje (TCR), ki so vezavna mesta za določene antigene.^{3,9} Pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi najdemo poseben tip TCR, ki imajo navzoči verigi gama in delta (navadno imajo TCR na limfocitih T navzoči verigi alfa in beta). Veliko TCR gama delta pozitivnih celic najdemo v sinovialni tekočini bolnikov z revmatoidnim ar-

Tabela 1. Nekatere avtoimunske bolezni pri ljudeh in povezava s haplotipom HLA (modificirano po 8).

Table 1. Some autoimmune diseases in men conected with HLA haplotype (modified 8).

Ime bolezni Name of disease	Organ	HLA
Avtoimunski tiroiditis Autoimmune thyroiditis	ščitnica thyroid gland	DR5
Mb Basedow	ščitnica	DR3
Grave's disease	thyroid gland	DR3
Hashimotov tiroiditis Hashimotov thyroiditis	ščitnica thyroid gland	? ?
Addisonova bolezen Addison's disease	adrenalka adrenal gland	DR3
Diabetes mellitus I.	pankreas	DR3, DR4, DR2
Diabetes mellitus I.	pancreas	DR3, DR4, DR2
Uveitis prednje komore Uveitis (anterior chamber)	oko eye	B27
Lupus eritematosus Lupus erythematosus	vezivo, žilje connective tissue	DR3
Revmatoidni artritis Rheumathoid arthritis	vezivo in žilje connective tissue vessels	DR4
Sjogrenov sindrom Sjoegen's syndrome	solznice, slinavke tear and salivay glands	DR3
Multipla skleroza Multiple sclerosis	možgani brain	DR2
Myastenia gravis	mišice	DR3
Myastenia gravis	muscles	DR3

tritisom, pojavijo pa se tudi pri drugih avtoimunskih boleznih. Tako je torej molekulska zgradba TCR, s tem pa PHK, odločilna za nastanek avtoimunosti.

Ženske zbolevajo za avtoimunskimi boleznimi mnogo pogosteje od moških.^{3,10} Pri osebah, starih nad sedemdeset let, najdemo avtoprotitelesa proti jedrnim sestavinam navadno v več kot 14 % primerov.^{9,10} Pri bolnikih, ki imajo avtoimunske bolezni, je pomembna navzočnost limfocitov B, ki nosijo označevalce CD5,^{3,9,11} ki jih pri normalnih zdravih osebah najdemo le na limfocitih T. Takšni limfociti B se navadno pojavljajo v zgodnjem obdobju zorenja limfocitov B, nato pa izginejo. Iz znanega o celicah B, ki so CD5+ in celicah T, ki imajo v TCR gama in delta verige, zaključujemo, da so takšne celice značilne za obdobje primitivnega imunskega sistema v fetalnem in zgodnjem neonatalnem obdobju, ki ga nato nadomesti natančneje izoblikovan sistem z zreliimi limfociti B in T. Če se te primitivne oblike ponovno pojavijo, pride do avtoimunosti.

Avtoprotitelesa, ki jih proizvaja imunski sistem normalnih zdravih ljudi, imenujemo naravna avtoprotitelesa. Naravna avtoprotitelesa so razreda IgM. Delujejo kot revmatoidni faktor s šibko afiniteto. Pri bolnikih s Sjogrenovim sindromom in bolnikih, ki so jim presadili kostni mozeg, nastajajo podobna avtoprotitelesa, vendar so ta močno afinitetna.³

V venski krvi zdravih ljudi je navadno malo limfocitov z receptorji za interleukin 2 (IL-2-R).^{5,6} Pri bolnikih z avtoimunostjo pa jih je neprimerno več. Podobno je tudi tedaj, ko pride do prepoznavanja presajenega tujega organa.

Pri osebah z avtoimunostjo najdemo večjo množino krožečih imunskih kompleksov, zmanjšanja povečane aktivnosti komplementnega sistema in posledično znižanje množin posameznih komponent komplementnega sistema ter spremenjeno proizvodnjo citokinov.¹²

Ščitnica in avtoimunost

Klinični opisi, značilni za bolezni ščitnice, so stari. Še danes pa ne poznamo vseh vzrokov,

ki povzročajo Basedowovo bolezen, Hashimotov tiroiditis in atrofični tiroiditis.¹³ Posebno zapleteni so imunski mehanizmi, ki so morda osnova za nastanek patoloških sprememb, značilnih za našete bolezni. Nekatere od njih že poznamo in jih laboratorijsko dokazujemo.¹⁰ Druge spoznavamo z opazovanjem naravnih in umetnih živalskih modelov. Tako vemo, da limfociti, ki infiltrirajo ščitnico tolstih piščancev (angl. obese strain chickens; to so piščanci posebne vrste, pri katerih se s starostjo spontano razvije avtoimunski tiroiditis⁹), proizvajajo velike množine antitiroglobulinskih protiteles. Ta protitelesa imajo veliko zmožnost vezave komplementa, kar je lahko vzrok za patološke spremembe. Protitelesa so torej pomemben dejavnik pri nastanku avtoimunskih tiroiditisov.¹⁴

Pri nastanku avtoimunskih bolezni ščitnice lahko razlikujemo tri faze: fazo nastanka, fazo napredovanja in fazo kliničnega izražanja bolezni. Vse tri so potrebne, da se bolezen pokaže v določeni obliki. Podobno kot za druge avtoimunske bolezni je tudi za te značilno, da so mnogovzročne. Odvisne so od prirojenih in pridobljenih dejavnikov. Zdi se, da se pogosteje pojavljajo v določenih družinah, vendar pa je zanimivo, da se pokažejo tudi pri enojajčnih dvojčkih le v 50 % primerov.

Nastanek avtoimunskega tiroiditisa je lahko povezan s primarno spremembo antigenov PHK in variabilnih delov imunoglobulinskih verig.^{3,15} Variant, ki se lahko vežejo z lastnimi antigeni, je v teh primerih veliko in so pri posameznikih z nagnjenjem za nastanek avtoimunske bolezni ščitnice pomembne. Poleg antigenov PHK razreda II imajo prav gotovo določeno vlogo tudi molekule PHK razreda I, saj brez njih ni učinkovitega prepoznavanja ciljnih celic. Pri tolstih piščancih so opazili, da imajo ščitnične celice znižan prag občutljivosti za delovanje gama IFN (interferon gama). Ker gama IFN spodbuja nastajanje antigenov PHK razreda II, lahko normalne množine lastnega gama IFN, pri teh živalih, povečajo proizvodnjo struktur PHK razreda II, to pa vodi do intenzivnejšega prepoznavanja tujih in predvsem lastnih antigenov.

V zadnjem času sta posebno pozornost vzbudili adhezijski molekuli LFA-1 (angl. Lympho-

cyte Function Associated 1) in ICAM-1 (angl. Intercellular Adhesion Molecule 1).¹⁶ Te vrste molekul so močno opazne na celicah v limfocitnih infiltratih v ščitnici. Celice, ki infiltrirajo ščitnico, sodijo v posebno populacijo velikih limfocitov, ki so fenotipsko CD3+, CD8+, IJ+.¹⁴ Takšni limfociti so značilni za mlade živali, izginejo pa pri starejših. Ker nastanejo avtoimunske bolezni pri starejših osebkih, je izginotje verjetno povezano z nastankom avtoimunosti.

V obdobju progresije bolezni se pojavijo v povečani množini plazmatke, ki sintetizirajo avtoprotelesa. Te plazmatke se razvijejo iz limfocitov B, ki so zmožni prepoznati lastni tiroglobulin. Podobno je tudi z limfociti T. Omenjeni kloni so preostanki klonov, ki niso propadli v embrionalnem življenju.¹⁵

Z razvojem avtoimunosti se poveča sinteza nekaterih citokinov. Povečanje množine interleukina 1 (IL-1) povzroči povečano ekspresijo IL-2-R, Ia (angl. Immune associated) in LFA-1, s tem pa se zniža aktivacijski prag limfocitov tudi za antigenske dražljaje z lastnimi antigeni.

Značilno je, da se v ekspresijski fazi pojavijo proti lastnim antigenom usmerjeni limfociti T celice pomagalk. Te sintetizirajo povečane množine IL-2, interleukina 4 (IL-4), interleukina 6 (IL-6) in gama IFN, ki spodbujajo prepoznavanje in reaktivnost z lastnimi antigeni.¹⁷ Ubijalske efektorske celice (CD8+) poškodeujejo tarčne celice, ki so celice lastnega organizma. Poleg tega pride do lize, ki jo posreduje komplement, od protiteles odvisne in s celicami posredovane lize in lize celjnih celic, ki nastane zaradi odlaganaja imunskih kompleksov in aktivacije komplementnega sistema po klasični poti.^{11,18}

V zadnjem času razpravljajo tudi o vlogi celic NK (angl. Natural Killer), podskupini NK1+, (19), pri ubijanju tirocitov. Pri vsem tem ne gre pozabiti makrofagov, ki imajo pomembno vlogo pri nastanku eksperimentalnega avtoimunskega tiroiditisa pri piščancih in podganah.^{18, 20} Velik pomen pri tej vrsti citotoksičnosti pripisujejo nastanku kisikovih in dušikovih radikalov.

Zdravljenje avtoimunskih bolezni ščitnice

Več je znanega o poskusih zdravljenja drugih bolezni, ki so posledica avtoimunosti, kot pa o zdravljenju avtoimunskih bolezni ščitnice.^{4, 5, 6, 9} Osnovna spoznanja, ki smo jih navedli v razdelkih o toleranci in o nastanku avtoimunosti, uporabljajo za izdelavo protokolov, po katerih poskušajo te bolezni zdraviti. Zdravljenje je včasih zelo uspešno. Povezano pa je z velikimi napore, tako pri tistih, ki zdravijo, kot tudi pri zdravljenih. Največje težave so zaradi stranskih pojavov, ki ogrožajo preživetje zdravljenega, saj v mnogih primerih z imunosupresijo^{4, 21} omogočijo v bolniku razvoj hudih oportunističnih okužb. Po drugi strani pa so uspeli poskusi zdravljenja prav gotovo prispevek k boljšemu razumevanju nastanka avtoimunosti in bodo v končni fazi omogočili boljši način zdravljenja avtoimunskih bolezni nasploh.

Literatura

1. Klain J. Immunological tolerance. In: Klain J. ed. *Immunology*. Boston, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blacwell Scientific Publications 1990: 393-404.
2. Vozelj M. *Temelji imunologije*. Ljubljana, Dravna zaloba Slovenije, 1985: 282-91.
3. Talal N. Autoimmune diseases. In: Roitt IM, Delves PJ eds. *Enciklopedija of Immunology* London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1992:195-8.
4. Strober S, Ferinas MC. Cellular mechanisms in immune tolerance and treatment of autoimmune disease: Studies using total lymphoid irradiation (TLI). In: Bach JF ed. *Immunointervention in autoimmune diseases*. London, San Diego, New York, Berkeley, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1989: 197-206.
5. Soullou JP, Mauff B, Cantarovich D, Giral M, Hourmant M, Jacques Y. Anti II-2-R monoclonal antibody in allograft recipients. In: Bach JF ed. *Immunointervention in autoimmune diseases*. London, San Diego, New York, Berkeley, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1989: 159-66.
6. Chatenaud L, Ferran C, Legendre C et al. Clinical use of OKT3: The role of cytokine release and xenosensitization. In: Bach JF ed. *Immunointervention in autoimmune diseases*. London, San Diego, New York, Berkeley, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1989: 135-44.
7. Waldmann TA, Cobbold S, Benjamin R, Quin S. Theoretical framework for self-tolerance and its relevance to therapy of autoimmune disease. In: Bach JF ed. *Immunointervention in autoimmune diseases*. London, San Diego, New York, Berkeley, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1989: 127-34.
8. Klain J. Autoimmunity and autoimmune diseases. In: Klain J. ed. *Immunology*. Boston, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blacwell Scientific Publications 1990: 477-81.
9. Wick G, Kromer G. Autoimmune disease, spontaneous experimental models. In: Roitt IM, Delves PJ eds. *Enciklopedija of Immunology*, London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1992: 191-5.
10. Burek CL. Autoantibodies, tests for. In: Roitt IM, Delves PJ eds. *Enciklopedija of Immunology* London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1992: 177-80.
11. Sun D, Branum K, Sun Q. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by treatment with anti rat CD5 antibody (OX19). *Cellular Immunology* 1992; **145**: 263-71.
12. Jacob CO. Tumor necrosis factor alpha in autoimmunity: pretty girl or old witch? *Immunology Today* 1992; **13**: 122-5.
13. McGregor AM. Thyroid autoimmunity, human. In: Roitt IM, Delves PJ eds. *Enciklopedija of Immunology* London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1992:1456-60.
14. Rose NR. Thyroid autoimmunity, experimental models. In: Roitt IM, Delves PJ eds. *Enciklopedija of Immunology* London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1992: 1454-6.
15. Marguerie C, Lunardi C, So A. PCR-based analysis of TCR repertoire in human autoimmune diseases. *Immunology Today* 1992; **13**: 336-8.
16. Tamura K, Woo N, Murase N, Carrier G, Naleznik MA, Thomson AW. Suppression of autoimmune thyroid disease by FK 506: influence of thyroid-infiltrating cells, adhesion molecule expression and anti-thyroglobulin antibody production. *Clin Exp Immunol* 1993; **91**: 368-75.
17. Talal N. Maintenance of autoimmunity. In: Bach JF ed. *Immunointervention in autoimmune diseases*. London, San Diego, New York, Berkeley, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1989: 207-14.
18. Kolb H, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: a pathogenic factor in autoimmunity. *Immunology Today* 1992; **13**: 157-7.

19. Takeda K, Dennert G. The development of autoimmunity in C57Bl/6 lpr mice correlates with disappearance of natural killer type 1-positive cells: Evidence for their suppressive action on bone marrow stem cell proliferation, B cell immunoglobulin secretion and autoimmune symptoms. *J Exp Med* 1993; **177**: 155-64.
20. Sugihara S, Fujiwara H, Shearer GM. Autoimmune thyroiditis induced in mice depleted of particular T cell subsets. *J Immunol* 1993; **150**: 683-94.
21. Lafferty KJ, Paris LL. Cyclosporine A and the regulation of autoimmune disease. In: Bach JF ed. *Immunointervention in autoimmune diseases*. London, San Diego, New York, Berkeley, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1989: 23-36.

Vloga citokinov pri avtoimunski bolezni ščitnice: ali so vmešani v prekinitev tolerance proti ščitničnim antigenom?

The role of cytokines in autoimmune thyroid disease: Are they involved in the inhibition of tolerance against thyroid antigens?

Branka Wraber

Inštitut za mikrobiologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Izhodišče. Citokini so topni prenašalci signala med celicami imunskega sistema in tudi drugimi celicami v organizmu. Skupaj s svojimi specifičnimi receptorji sodelujejo v uravnavanju imunskega dogajanja. Vpleteni so tudi v vzdrževanje imunske tolerance proti lastnim antigenom, čeprav mehanizmi niso razjasnjeni. Pri razvoju avtoimunskih boleznih pride do prekinitve tolerance do lastnih antigenov in do vedno obsežnejše aktivacije avtoreaktivnih klonov limfocitov T, kar povzroči avtoagresijo. Citokini bi lahko bili vpleteni na obeh ravneh: pri iniciaciji bolezni kot predhodni sprožilni dejavnik ali v samokrepitvenih procesih pri razvoju bolezni zaradi čezmerne sinteze kot posledice hiperaktivacije imunskega sistema.

Materiali in metode. Avtorji so proučevali sintezo interlevkina 2 (IL-2) in topnega receptorja za IL-2 (t-IL-2 R) v celičnih kulturah mononuklearnih celic (MNC) iz venske krvi bolnikov z avtoimunsko hipertirozo (AH) in zdravih darovalcev (ZDR). Celice so spodbujali z mitogenimi lektini ter s kombinacijo le-teh in forbolnih estrov. V supernatantih nad celičnimi kulturami so z imunskimi metodami določevali koncentracijo topnih dejavnikov.

Rezultati. Ugotovili so, da je sinteza obeh topnih dejavnikov v kulturah MNC bolnikov z AH pri kombiniranem spodbujanju signifikantno večja od normalne.

Sklep. Zvečana sinteza IL-2 in njegovega topnega receptorja ob primernem spodbujanju "in vitro" kaže na vpletenost tega citokina v samokrepitvene procese pri AH, mogel pa bi soditi tudi med sprožilne dejavnike AH v primeru povečane sinteze že pred začetkom bolezni.

Ključne besede: interlevkin-2, topni receptor za interlevkin-2, avtoimunska hipertiroza, avtoreaktivni T-celični kloni, klonska anergija

Background. Cytokines are signal transduction molecules acting among the cells of the immune system and also other cells of the organism. Together with their specific receptors they are involved in different immunological occurrences including the processes of self-tolerance, even if the mechanisms here are not well known. In the development of autoimmune diseases self-tolerance is abrogated and more and more massive activation of autoreactive T cell clones takes place which in the end leads into autoaggression. Cytokines might be involved on both levels, as initiation factors influencing the self-tolerance or as self-amplifying factors excessively produced because of the hyperactivation of the immune system.

Materials and methods. The authors studied "in vitro" synthesis of interleukin-2 (IL-2) and soluble IL-2 receptor (s-IL-2 R) in the cultures of mononuclear cells (MNC) derived from peripheral blood of patients with autoimmune hyperthyrosis (AH) and from healthy donors (ZDR). Cells were activated with mitogenic lectins and with a combination of lectins and phorbol esters. The concentration of soluble products in the culture supernatants was estimated by immunoassay.

Results. The synthesis of both soluble products was found significantly higher in the case of combined stimulation in MNC cultures of AH patients when compared with normal production.

Conclusion. The excessive production of IL-2 and s-IL-2 R in MNC cultures of AH patients shows the possibility of involvement of IL-2 in the self-amplifying processes of the disease and moreover it might be one of the initiation factors in the case of excessive production preceding the disease.

Key words: interleukin-2, soluble interleukin-2 receptor, autoimmune hyperthyrosis, autoreactive T cell clones, clonal energy

Uvod

Mehanizmi imunske tolerance in motnje v delovanju teh mehanizmov

V zdravem organizmu pojav imunske tolerance preprečuje prepoznavanje lastnih antigenov in s tem avtoagresijo, ki vodi v okvaro tkiva in v avtoimunske bolezni.¹ Osnovni mehanizem imunske tolerance je odstranjevanje avtoreaktivnih limfocitnih klonov T v timusu (klonska delecija), kjer pa se verjetno odstranjujejo kloni z veliko afiniteto do lastnih antigenov. Šibko afinitetni kloni tej deleciji ne zapadejo, ker bi tako preveč okrnili izbor klonov za prepoznavanje tujega. Pri tem procesu lahko pride do napake in preživetja klonov z večjo afiniteto do lastnega kot pa bi bilo zdravo.^{2, 3} Procesu timusne delecije sledi onesposobitev "pobeglih" klonov oz. vzpostavljanje periferne tolerance, za katero je predlaganih več mehanizmov, ki lahko med seboj sovpadajo in pri različnih avtoimunskih boleznih odigrajo različne vloge. Shedadeh in sodelavci menijo, da je periferna toleranca aktiven proces, ki se uravnava tudi preko citokinske mreže.⁴ Eden od predlaganih mehanizmov za aktivacijo avtoreaktivnih klonov limfocitov T je prekinitev klonske anergije. Klonska anergija je posebna oblika aktivacije, ko se "pobegli" kloni sicer aktivirajo z antigeni, vendar tako, da celice niso zmožne preiti v efektorško fazo imunskega odziva.⁵ Mehanizem klonske anergije ni dobro poznan, verjetno je vpletenih več dejavnikov. Rezultat anergične aktivacije limfocitov T pomagalk (Th) v modelih "in vitro" je utišanje gena interleukina 2 (Il-2) in s tem prekinitev z Il-2 pogojene avtokrine rasti specifičnih klonov.⁶

Tudi pri avtoimunski bolezni ščitnice (autoimmune thyroid disease: AITD) ni etiologija nič bolj jasna kot pri ostalih avtoimunskih boleznih. Volpe⁷ je na podlagi teorije o specifičnih supresorskih limfocitih T (T_s)⁸ predlagal hipotezo o razvoju AITD, ki jo je prikazal na modelu avtoimunske hipertiroze (AH) (slika 3). Hipoteza temelji na motenem delovanju specifičnih T_s , povezanim z določenim haplotipom humanih levkocitnih antigenov (HLA), kar ob povečani sintezi nekaterih citokinov

povzroči, da tirociti pridobijo lastnosti celic, ki predstavljajo antigen limfocitu (antigen predstavljene celice -APC). Po zaporedju dogodkov, ki sledijo, je končni rezultat izdelovanje stimulirajočih protiteles proti receptorju za TSH in s tem razvoj bolezni.⁷ Vendar v novejšem času teorije, povezane z motenim delovanjem za določen antigen specifičnih supresorskih limfocitov stopajo v ozadje predvsem zaradi majhnega števila dokazov o obstoju teh celic. Martin in Davies v svojem najnovejšem preglednem članku ugotavljata, da so avtoreaktivni limfociti T nedvomno vpleteni v procese pri razvoju AITD, da pa ni jasno, kako se izognejo deleciji in anergiji. Tudi po njenem mnenju tirociti pridobijo funkcijo APC, kar je povezano z izražanjem antigenov HLA na celični membrani. V obstoj specifičnih T_s pa dvomita.³

Citokini in avtoimunske bolezni

Citokini so beljakovinske molekule manjše molekulske mase (80000), so glikoproteini, sestavljeni iz ene same polipeptidne verige, ki za razliko od imunoglobulinov ne kaže specifičnosti za antigen.⁹ Citokini nastajajo v celicah imunskega sistema in tudi v drugih celicah. Izločajo se v zelo majhnih količinah, so pa izjemno biološko učinkoviti (pikomolarne koncentracije). Njihovo nastajanje je navadno prehodno, značilna je kratka obstojnost. Vežejo se na močno afinitetne receptorje na membranah tarčnih celic, ki so specifični za posamezen citokin ali skupino citokinov.¹⁰ Citokini so prenašalci signala med različnimi celicami imunskega sistema in tudi drugimi celicami v organizmu. To dogajanje navadno poteka lokalno, kjer citokini učinkujejo na sosednje celice, ki so drugačne od celic, iz katerih izhajajo (parakrini učinek) ali pa tudi na celice, iz katerih izhajajo (avtokrini učinek). Nekateri menijo, da izjemoma, pri močnih imunskih odzivih, delujejo tudi sistemsko na endokrini način.^{11, 12} Raziskovalci, ki se ukvarjajo s citokini, ugotavljajo, da so le-ti pomemben dejavnik v patogenezi avtoimunske bolezni in vzdrževanju avtoa-

gresivnosti, čeprav še zdaleč ni jasno, kakšni so mehanizmi in kakšen je pomen posameznih citokinov. Ena od možnih vlog citokinov je ta, da tarčne celice v posameznem organu ali tkivu pripravijo, da postanejo APC, kar v fiziološkem stanju ni njihova funkcija.¹³ Tako vlogo je Volpe v svoji hipotezi pripisal povečanim koncentracijam interferona γ (IFN γ), ki tirocite spodbudi k izražanju antigenov HLA II. razreda, kar je eden od pogojev za pridobitev funkcije APC.⁷ Drugi avtorji spet menijo, da bi bili nekateri citokini lahko vpleteni tudi v druge mehanizme periferne tolerance, kot je npr. klonska anergija. Poznano je, da anergična stanja v celičnih kulturah lahko prekinemo z velikimi dozami Il-2.^{14, 15, 16} Ta učinek Il-2 je bil potrjen tudi in vivo na transgenskih timektomiranih miših, kjer celotna toleranca proti lastnim antigenom temelji na periferni toleranci.¹⁷ Kot posreden dokaz za vpletenost Il-2 v prekinitev tolerance na ščitnične antigene pa Schwarzen-truber s sodelavci navaja nepravilno delovanje ščitnice in v 16 odstotkih tudi pojav protiteles proti ščitničnim antigenom pri bolnikih z rakom, zdravljenih z rekombinantnim humanim Il-2. Vsi obravnavani bolniki so bili pred začetkom terapije evtirotični.¹⁸ Kroemer iz navedenih podatkov in iz svojih poskusov na timektomiranih miših sklepa, da prevelike količine Il-2 lahko sprožijo avtoimunski proces pri osebkih, katerih toleranca na lastne antigene temelji predvsem na postdelecijskih mehanizmih.⁶

Gornji podatki kažejo na to, da je pri proučevanju avtoimunskih bolezni nedvomno potrebno posvetiti pozornost tudi citokinom in njihovim specifičnim receptorjem. Genetsko pogojene oz. pridobljene razlike v nastajanju citokinov lahko skupaj z drugimi dejavniki vplivajo na mehanizme, vpletene v nastanek in razvoj avtoimunske bolezni. Poleg tega pa je zaznavanje sprememb v pojavljanju citokinov in njihovih receptorjev pomembno kot informacija o stanju in aktivnosti bolezni. Tretja pomembna plat proučevanja citokinov na tem področju pa je uporaba citokinov, njihovih receptorjev, njihovih inhibitorjev in imunotoksinov za zdravljenje avtoimunskih bolezni.^{14, 19, 5, 6}

Pomen Il-2 in topnega receptorja za Il-2 (t-Il-2 R) pri avtoimunskih boleznih in posebej pri AITD

Podatki iz literature kažejo, da se pri avtoimunskih boleznih, posebej lokalno, na mestu avtoagresije, pa tudi sistemsko (v serumu), pojavlja preobilica nekaterih citokinov in njihovih receptorjev; ostaja pa dilema, ali imajo vsi ti in ostali topni dejavniki res odločujočo vlogo pri poteku avtoimunskega procesa, ali pa so nekateri morda samo stranski izdelki v avtoimunskem procesu udeleženih in hiperaktiviranih celic imunskega sistema.⁶

Nekoliko drugačna je slika pri izdelovanju citokinov "in vitro", v kulturah celic imunskega sistema, ki izhajajo iz venske krvi obolenih za avtoimunskimi boleznimi. Posebno v primeru Il-2 so se v literaturi pojavila poročila, da te celice po spodbujanju z mitogenimi lektini "in vitro" izdelujejo zmanjšane količine tega citokina.¹⁶ Na podlagi prvih poročil raziskovalcev o zmanjšanem izdelovanju Il-2 "in vitro" pri avtoimunskih boleznih kot so revmatoidni artritis, multipla skleroza, juvenilni diabetes, sistemski eritematozni lupus in druge, se je uveljavilo mnenje, da gre za nekakšen "periferni defekt Il-2". To je pravzaprav v nasprotju z stališčem, da gre pri avtoimunski bolezni za hiperaktivacijo imunskega sistema, kjer bi moral Il-2 kot produkt aktiviranih T_H in kot osrednji citokin pri uravnavanju imunskega odziva odigrati pomembno vlogo.²⁰ Raziskovalci so zmanjšano izdelovanje Il-2 v kulturi razložili kot izčrpanost celic zaradi čezmernega izdelovanja Il-2 in vivo,^{21, 22, 23, 16} kar pa je spet v nasprotju s podatki o zvečani koncentraciji Il-2 v serumu bolnikov z nekaterimi avtoimunskimi boleznimi.²⁴ Podatkov o vlogi Il-2 pri AITD nismo našli, razen dobro proučenega živalskega modela tiroiditisa Hashimotovega tipa na sevu tolstih piščancev. Te živali razvijejo bolezen spontano. Značilno za njihove limfocite T pa je, da "in vitro" po spodbujanju izdelujejo signifikantno večje količine Il-2 in izražajo signifikantno več receptorja za Il-2 na membrani kot limfociti zdravih živali. Dokazali so, da gre za genetsko pogojeno čezmerno izdelovanje Il-2.

Iz navedenega avtorji sklepajo, da bi lahko bil Il-2 dejavnik, ki sproži in pospeši razvoj bolezn^{6, 22, 25}.

T-II-2 R je izdelek aktiviranih limfocitov T, ki se pojavi v zunajceličnem prostoru v topni obliki. Protein je nekoliko zmanjšana molekula verige alfa močno afinitetnega receptorja za Il-2, ki se izrazi na aktiviranih limfocitih T in tudi na nekaterih drugih imunskih celicah, z membrane pa se najverjetneje odcepi s proteolizo. Tudi v topni obliki ohrani sposobnost šibko afinitetne vezave z Il-2. Ne oziraje se na nejasno vlogo v vnetnih procesih in imunskem odzivu je t-II-2 R nedvomno odličen označevalec za aktivacijo limfocitov T in v ta namen ga različni avtorji tudi določajo pri različnih avtoimunskih boleznih (revmatoidni artritis, multipla skleroza, juvenilni diabetes itd.) v serumu ali drugih telesnih tekočinah. Rubin in Nelson menita, da je zvečana koncentracija t-II-2 R občutljiv kazalec lokalne (npr. sinovialna tekočina) ali pa splošne (serum) aktivacije imunskega sistema.^{26, 27, 28} V zadnjih letih se je pojavilo tudi nekaj podatkov o t-II-2 R v serumu bolnikov z AITD. Avtorji poročajo o signifikantno večji koncentraciji t-II-2 R v serumih bolnikov s Hashimotovim tiroiditisom in AH kot v serumih zdravih oseb. Nekateri so odkrili tudi korelacijo med spremembami na očeh (endokrina oftalmopatija) in t-II-2 R ter povezavo med uspešno terapijo in zmanjšanjem koncentracije t-II-2 R.^{29, 30, 31} Kjub temu, da je Il-2 osrednji citokin, ki v povezavi s svojim specifičnim receptorjem uravnava imunski odziv, pregled literature o njegovi vlogi v avtoimunskih procesih kaže na mnoge nejasnosti in kontradiktorne podatke. V zvezi z AITD pa razen omenjenega živalskega modela ni nobenih poročil. Naš namen je bil, da poskusimo določiti vlogo I-2 in t-II-2 ter pomen določevanja obeh topnih dejavnikov pri bolnikih z AH. Z modelom sinteze topnih dejavnikov "in vitro" v celičnih kulturah smo primerjali zmožnost imunskih celic bolnikov, da po spodbujanju izločajo Il-2 in t-II-2 R, z enako funkcijo celic zdravih darovalcev. Izhajajoč iz naših podatkov o zelo različnih odzivih imunskih celic na različna spodbujanja celic "in vitro",³² smo želeli razjasniti pojav t.i.

"periferne defekta Il-2", ki je v nasprotju s teorijami o hiperaktivaciji imunskega sistema pri avtoimunskih boleznih.

Metode

Naš osnovni material je bila heparinizirana kri dveh skupin darovalcev celic. Skupino zdravih darovalcev celic je sestavljalo 25 odraslih obeh spolov v starosti od 20 do 55 let. Zajeti so bili pri sistematskih pregledih in so imeli osnovne krvne in urinske preiskave v okviru normalnih vrednosti. V drugi skupini so bili vzorci krvi devetih bolnikov Klinike za nuklearno medicino v Ljubljani z diagnozo AH. Bili so ženskega spola v starosti od 20 do 55 let. V času odvzema krvi niso bili zdravljeni z imunosupresivnimi zdravili.

Iz heparinizirane venske krvi smo v sterilnih okoliščinah s centrifugiranjem na gostotnem gradientu Ficoll-Paque (Pharmacia, Švedska) osamili MNC. Celice smo na koncu postopka suspendirali v koncentraciji 1×10^6 /ml v hranilnem mediju RPMI 1640 (Gibco, kotska) z dodatkom l-glutamina in antibiotikov ter obogatim z normalnim humanim serumom AB. Spenzije smo nanašali na plošče za celične kulture s 24 vdolbincami (T grade, Nunc, Danska) in dodajali hranilni medij oz. v hranilnem mediju raztopljene spodbujevalce. Celice šestih zdravih darovalcev in šestih bolnikov z AH smo spodbujali z mitogenim lektinom fitohemaglutininom P (PHA, Difco, USA), ki aktivira limfocit T preko celičnega receptorja T.³³ PHA smo uporabili v dveh koncentracijah (3,33 μ /ml in 6,67 μ /ml kulture). Iste MNC smo spodbujali tudi s kombinacijo PHA v obeh zgornjih koncentracijah in forbolmiristataceta (PMA, Sigma, USA), ki nadomešča kostimulatorne signale pri aktivaciji limfocitov T^{34, 35} (koncentracija 3, 33 ng/ml kulture). Celice 19 zdravih darovalcev in treh bolnikov z AH pa smo spodbujali samo z obema kombinacijama PHA in PMA. Tako pripravljene celične kulture smo 24 ur gojili v CO₂ inkubatorju pri 37°C, v atmosferi s 5 % CO₂ in 95 % vlage. Po končani inkubaciji smo supernatante s centrifugiranjem odločili od celic. Pri tem smo po dva superna-

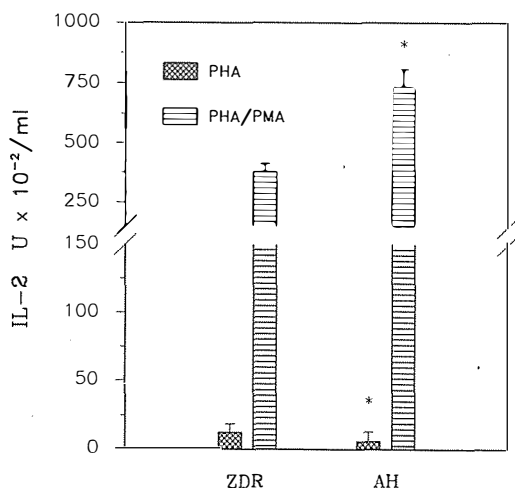
tanta nad kulturami enega darovalca združevali v enakih volumenskih razmerjih. Supernatanti z oznako PHA so tisti nad kulturami, spodbujenimi z dvema koncentracijama PHA, supernatanti z oznako PHA&PMA pa so tisti, spodbujeni z dvema kombinacijama PHA in PMA. Tako združene supernatante smo shranili na -20°C do določevanja Il-2 in t-Il-2 R.

Koncentracijo Il-2 smo v supernatantih določevali z radioimunsko metodo, kjer smo uporabili reagente firme Amersham (V. Britanija). Komplet vsebuje humani rekombinantni ^{125}J -Il-2 in specifični IgG proti Il-2, ne pa tudi Il-2 standarda za umeritveno krivuljo. Prav tako ni reagentov za ločevanje imunskih kompleksov od prostega antigena. Odločili smo se za modifikacijo predložene metode, ker smo želeli zvečati občutljivost določevanja. Zmanjšali smo koncentracije reagentov, ki vstopajo v primarno reakcijo. Protitelesa smo redčili na 1:120 000 (namesto na 1:60 000), z jodom označeni Il-2 pa na aktivnost 10 000 cpm/100 μl pri svežem označevalcu. Spremenili smo tudi čas in temperaturo pri poteku primarne reakcije (45 minut, 37°C za predinkubacijo protiteles z neoznačenim Il-2 ter 2 uri in 45 min, 37°C za inkubacijo z dodanim označenim Il-2). Kot standard za pripravo umeritvene krivulje smo uporabili humani rekombinantni Il-2 firme Amgen (USA) z izhodno koncentracijo 10 000 U/ml. Za ločevanje imunskih kompleksov od prostega antigena smo uporabili priporočeno metodo z Amerlex-M sekundarnimi protitelesi (Amersham). Meja zaznavanja Il-2 v tako modificirani metodi je bila $5 \text{ U} \times 10^{-2}/\text{ml}$. Merjenje in obdelava podatkov je potekala v scintilacijskem števcu gama s procesorjev za avtomatski izračun koncentracij. Rezultate smo izrazili v $\text{U} \times 10^{-2}/\text{ml}$. Koncentracijo topnih receptorjev v supernatantih smo določevali z ELISA metodo z reagenti firme T-cell sciences (USA) po priloženih navodilih. Rezultate smo izrazili v U/ml. Pri statistični obdelavi podatkov smo izračunavali srednje vrednosti (aritmetična sredina), standardne deviacije, standardne napake in statistične razlike med srednjimi vrednostmi (Studentov test t) s programskim paketom Microstat (Ecosoft Inc.). Diagrami s stolpci sred-

njih vrednosti in standardnih napak so rezultat obdelave podatkov v programu Sigmaplot (Jandel Scient., USA).

Rezultati

MNC, osamljene iz venske krvi zdravih darovalcev in bolnikov z AH smo v kulturah spodbujali na dva različna načina (s PHA in s PHA&PMA) ter v supernatantih določevali koncentracijo Il-2 in t-Il-2 R. Razlike v sintezi obeh topnih dejavnikov so se pokazale tako med skupinama kot pri različnih načinih spodbujanja (slika 1, 2). Sinteza je bila največja pri spodbujanju s PHA&PMA pri obeh skupinah, vendar je bila pri bolnikih z AH statistično večja kot pri zdravih. Po spodbujanju s samim PHA pa so MNC bolnikov z AH izdelale statistično

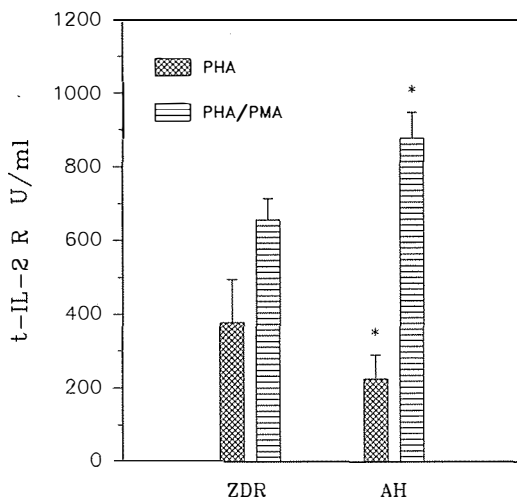


Slika 1. Povprečne vrednosti in standardne napake ($\bar{X} \pm \text{SE}$) koncentracije Il-2 ($\text{U} \times 10^{-2}/\text{ml}$) v supernatantih nad kulturami mononuklearnih celic (MNC) zdravih darovalcev celic (ZDR) ($n = 6$) in nad kulturami MNC bolnikov z avtoimunsko hipertirozo (AH) ($n = 6$). MNC smo spodbujali na dva različna načina (s PHA in PHA&PMA).

Legenda: * statistično statistično značilne razlike v primerjavi z ZDR ($p < 0,05$)

Figure 1. Mean values and standard errors ($\bar{X} \pm \text{SE}$) of Il-2 concentration ($\text{U} \times 10^{-2}/\text{ml}$) in mononuclear cell (MNC) cultures of healthy donors (ZDR) ($n = 6$) and patients with autoimmune hyperthyroidism (AH) ($n = 6$). MNC were activated in two different ways (with PHA and with PHA&PMA).

Legend: * significant differences in comparison with healthy donors ($p < 0,05$)



Slika 2. Povprečne vrednosti in standardne napake ($\bar{X} \pm SE$) koncentracije t-IL-2 R (U/ml) v kulturah mononuklearnih celic (MNC) zdravih darovalcev celic (ZDR) ($n = 6$) in nad kulturami MNC bolnikov z avtoimunsko hipertirozo (AH) ($n = 6$). MNC smo spodbujali na dva različna načina (s PHA in PHA&PMA).

Legenda: * statistično signifikantne razlike v primerjavi z ZDR ($p < 0,05$)

Figure 2. Mean values and standard errors ($\bar{X} \pm SE$) of t-IL-2 R concentration (U/ml) in mononuclear cell (MNC) cultures of healthy donors (ZDR) ($n = 6$) and patients with autoimmune hyperthyroidism (AH) ($n = 6$). MNC were activated in two different ways (with PHA and with PHA&PMA).

Legenda: * significant differences in comparison with healthy donors ($p < 0,05$)

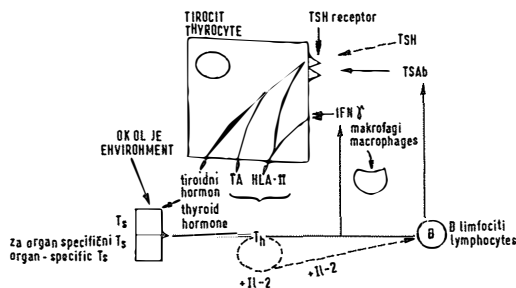
manjše količine Il-2 in t-Il-2 R kot MNC zdravih darovalcev krvi. Rezultati so pokazali, da je spodbujanje MNC s PHA in PMA učinkovitejše kot spodbujanje s samim PHA. Zato smo v nadaljevanju poskusov uporabljali prav ta način gojenja celic.

V drugem sklopu poskusov smo pripravili večje število kultur MNC zdravih darovalcev in nekaj dodatnih kultur MNC bolnikov z AH, jih spodbujevali s PHA in PMA ter v supernatantih določevali oba topna dejavnika. V tabeli 1 so zbrani podatki o sintezi "in vitro" Il-2 in t-Il-2 R pri posamezni skupini darovalcev kot srednje vrednosti koncentracij, določenih v posameznem supernatantu s pripadajočimi standardnimi deviacijami in koeficienti variacije. Koe-

ficienti variacije so pri zdravih večji kot pri bolnih, kar je posledica večjih individualnih razlik v sintezi topnih dejavnikov pri zdravih. Podatke smo dodatno statistično ovrednotili z določevanjem signifikantnosti razlik v sintezi posameznega dejavnika med obema skupinama. Dokazali smo signifikantno zvečano sintezo obeh dejavnikov v kulturah MNC bolnikov z AH ($p < 0,005$). Pri izračunu normalnih vrednosti sinteze Il-2 in t-Il-2 R "in vitro" v našem modelu po formuli $X + 2 SD$ smo določili naslednja intervala: 173 - 581 $U \times 10^{-2}/ml$ za sintezo Il-2 in 181 - 825 U/ml za sintezo t-Il-2 R. Sinteza Il-2 je bila pri osmih bolnikih (88, 9%), sinteza t-Il-2 R pa pri sedmih bolnikih (77, 8%) nad zgornjo mejo normalnega intervala.

Razpravljanje

Pregled dela literature o vlogi citokinov pri AITD in tudi širše, pri ostalih avtoimunskih boleznih, je pokazal na nedorečenost podatkov in pomanjkanje trdno dokazanih dejstev na tem področju. Posebno pri Il-2 se podatki v zvezi z opisovanjem "periferne defekta Il-2" pri sintezi "in vitro" po spodbujanju z mitogenimi lektini ne skladajo z uveljavljenim stališčem, da gre pri avtoimunskih boleznih za hiperaktivacijo imunskega sistema.¹⁶ Tudi mi smo dokazali "periferni Il-2 defekt", ko smo MNC spodbujali samo s PHA kot ostali avtorji. Enak pojav vidimo tudi v zvezi s sintezo t-Il-2 R. Vendar pa je spodbujanje s PHA, ki spodbudi limfocit T preko celičnega receptorja T in sočasno s PMA, ki nadomesti kostimulatorne signale pri aktivaciji limfocita T,^{33, 34, 35} v našem primeru privedlo do prav nasprotnega pojava pri sintezi obeh topnih dejavnikov. Zato menimo, da je opisani fenomen "periferne defekta Il-2" posledica neustreznega spodbujanja imunskih celic "in vitro", čeprav o tem pojavu prav pri AITD ni nobenih poročil. To pomeni, da so limfociti T naših bolnikov ob primernem spodbujanju zmožni izdelovati signifikantno večje količine Il-2 kot limfociti zdravih darovalcev celic. Pri tem pa je pomemben podatek, da so to limfociti iz venske krvi, ki niso neposredno vpleteni v



Slika 3. Predlagana modifikacija Volpejeve hipoteze o patogenezi AH: Po Volpeju je osnovni dejavnik, ki omogoči razvoj AH, moteno delovanje za ščitnične antigene specifičnih supresorskih limfocitov T (T_s), ki je genetsko pogojeno in povezano s haplotipom HLA. Dejavniki iz okolja (stres, okužba, zdravila, poškodbe) lahko vplivajo zaviralno na delovanje imunskega sistema, kar prizadene tudi specifične limfocite T_s . Poruši se krhko ravnotežje in rezultat je zmanjšana supresija avtoreaktivnih, proti ščitničnim antigenom (TA) usmerjenih limfocitov T pomagalk (T_h). V prisotnosti makrofagov in TA se kloni avtoreaktivnih T_h aktivirajo, pri tem pa izdelujejo povečane količine interferona μ ($IFN \mu$) in obenem spodbujajo specifične T_h celične klone k izdelavi stimulirajočih protiteles proti receptorju TSH (TSAb). Na drugi strani pa $IFN \mu$ sproži ekspresijo antigenov II. razreda HLA na površini tirocitov, ki s tem postanejo antigen predstavitvene celice (APC) in predstavljajo ščitnične antigene (TA) specifičnim celicam T_h ter jih še v večjem obsegu aktivirajo. Na tak način se odvija samokrepitveni proces, dokler se avtoagresija ne razvije v avtoimnsko bolezen. Predlagana modifikacija je avtokrino in parakrino delovanje $IL-2$, ki ga v povečanih količinah izločajo aktivirani T_h , kar prispeva k samokrepitvenim procesom pri razvoju bolezni. Kljub dvomu sodobnih avtorjev o vpletenosti specifičnih T_s v začetek avtoreaktivnega procesa pri AH se bolezen nadalje verjetno razvija po Volpejevi shemi, kamor se smiselno vključuje tudi povečana sinteza $IL-2$.

Legenda: - predlagana modifikacija
+ povečana sinteza

Figure 3. Proposed modification of Volpes' hypothesis for pathogenesis of Graves' disease (AH): In Volpes' hypothesis the basic factor for the development of AH is HLA-related genetically induced organ specific defect in suppressor T lymphocytes (T_s) function. Factors from the environment (stress, infection, drugs, trauma) may cause a reduction in the immune system and also in the T_s function. The result is the reduced suppression of autoreactive thyroid antigens (TA) directed helper T lymphocytes (T_h). In the presence of monocytes and TA the specific T_h clones will activate and produce interferon μ ($IFN \mu$) and will also stimulate specific T_h lymphocytes to produce thyroid stimulating anti TSH receptor antibody (TSAb). $IFN \mu$ causes HLA DR expression on the thyroid cell surface and the thyrocytes may act as antigen presenting cells (APC) for TA; this activates and stimulates the specific T_h further and the selfamplifying cycle is repeated. Proposed modification is an autocrine and paracrine action of $IL-2$ excessively produced by T_h which contributes to the selfamplifying processes in the development of the disease. Despite the doubt of recent authors to whether the specific T_s are really involved in the initiation of the autoreactive process, the disease presumably progresses as proposed by Volpe and the excessive synthesis of $IL-2$ is logically included in the disease cycles.

Legend: - proposed modification
+ excessive synthesis

avtoimnski proces v ščitnici. To naše spoznanje se sklada s poročili o povečanih koncentracijah $IL-2$ in topnih receptorjev v serumu pri nekaterih avtoimnskih boleznih^{21, 24, 27} in sovpada s stališčem, da je imnski sistem pri teh boleznih preveč aktiven. Poleg tega pa lahko dopolnimo tudi Volpejevo hipotezo o nastanku in razvoju avtoimnske bolezni ščitnice (7) s tem, da vključimo še avtokrini učinek povečanih količin $IL-2$ na specifične klone limfocitov T_h in parakrini uč-

nek na specifične limfocite B, kar še pripomore k samokrepitvenim procesom pri razvoju te bolezni (slika 3).

Vprašanje, ki si ga zastavljamo na koncu, pa je, ali je povečano izdelovanje $IL-2$ posledica čezmerne aktivacije limfocitov zaradi že začetih avtoimnskih procesov, ali pa je bila ta značilnost limfocitom lastna že pred začetkom bolezni. Pri naših rezultatih ni neposrednega dokaza

Tabela 1. Srednje vrednosti (\bar{X}) s pripadajočimi standardnimi deviacijami (SD) in koeficienti variacije (KV) koncentracij Il-2 in t-Il-2 R v PHA&PMA aktiviranih MNC kulturah ZDR darovalcev (n = 25) in bolnikov z AH (n = 9).

Table 1. Mean values (\bar{X}) with standard deviation (SD) and variation coefficients (KV) of Il-2 and t-Il-2 R concentration in PHA&PMA activated MNC cultures of healthy (ZDR) donors (n = 25) and AH patients (n = 9).

Skupina darovalcev	Statistični parameter	Il-2	t-Il-2 R
Group of donors	Statistical parameter		
ZDR	$\bar{X} \pm SD$	377,0 \pm 102,0 U $\times 10^2$ /ml	503, \pm 161,0 U/ml
	KV %	27,1	32,0
$\bar{X} \pm SD$ AH	$\bar{X} \pm SD$	730,0* \pm 182,0	893,0* \pm 183,0 U $\times 10^2$ /ml
	KV %	24,9	20,5
	KV %	24,9	20,5

*Legenda:** statistično signifikantna razlika v primerjavi z zdavimi darovalci celic (p<0,005)

*Legend:** significant difference in comparison with healthy donors (p<0,005)

za čezmerno izdelovanje Il-2 pred začetkom bolezni, ker so bili darovalci že bolni. Vendar pa se dejstvo, da so zvečane sinteze Il-2 zmožni limfociti, ki niso neposredno vpleteni v avtoimunsko dogajanje, sklada s hipotezo,^{14, 5, 15, 17} da je povečano izdelovanje Il-2 prirojena ali

pred začetkom avtoimunske bolezni pridobljena (npr. z virusno ali bakterijsko okužbo) lastnost limfocitov T, ki v določenih okoliščinah prispeva k prekinitvi tolerance proti lastnim antigenom in k začetku razvoja avtoimunske agresije.

Literatura

1. Vozelj M. *Temelji imunologije*. Ljubljana, Državna založba Slovenije 1985: 384-403.
2. Steinberg A D. Mechanisms of disordered immune regulation. In: Stites D P, Terr A I. *Basic and clinical immunology*. London, Sydney, Toronto: Appelton & Lange 1991: 432-7.
3. Martin A, Davies T F. T cells and human autoimmune thyroid disease. Emerging data show lack of need to invoke suppressor T Cell problems. *Thyroid* 1992; **2**: 247-61.
4. Shedadeh N N, Gill R G, Lafferty K J. *Mechanism of self-tolerance to endocrine tissue*. Springer Semin Immunopathol 1993; **14**: 203-20.
5. Schwartz R S. Can clonal anergy resist an isotype switch? *Curr Biol* 1991; **1**: 180-1.
6. Kroemer G, Martinez-A C. The fail-safe paradigm of immunological self-tolerance. *Lancet* 1991; **338**: 1246-9.
7. Volpe R. Hypothesis. The immunoregulatory disturbance in autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 1988; **2**: 55-72.
8. Taguchi O, Takahashi T, Nishizuka Y. Self-tolerance and localized autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1990; **2**: 576-81.
9. Arai K, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yokota T. Cytokines: Coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem* 1990; **59**: 783-836.
10. Czerkinsky C, Andersson G, Ferrua B et al. Detection of human cytokine-secreting cells in distinct anatomical compartments. *Immunol Rev* 1991; **119**: 5-22.
11. Dinarello C A, Mier J W. Current concepts. Lymphokines. *New Engl J Med* 1987; **317**: 940-5.
12. Mosmann T R. Cytokines: is there biological meaning? *Curr Opin Immunol* 1991; **3**: 311-4.
13. Feldmann M, Brennan F M, Chantry D et al. Cytokine assay: Role in evaluation of pathogenesis of autoimmunity. *Immunol Rev* 1991; **119**: 107-23.
14. Essery G, Feldmann M, Lamb J R. Interleukin-2 can prevent and reverse antigen-induced unresponsiveness in cloned human T lymphocytes. *Immunology* 1988; **64**: 413-25.

15. Kroemer G, Martinez-A C. Cytokines and autoimmune disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; **61**: 275-95.
16. Kroemer G, Andreu J L, Gonzalo J A, Guitierrez-Ramos J C, Martinez-A C. Interleukin-2, auto-tolerance, and autoimmunity. *Advan Immunol* 1991; **50**: 147-235.
17. Andreu-Sanchez J L, Moreno de Alboran I, Marcos M A R, Sanchez-Movilla A, Martinez-A C, Kroemer G. Il-2 abrogates the nonresponsive state of T cells expressing a forbidden TRC repertoire and induces autoimmune disease in neonatally thymectomized mice. *Clin Exp Med* 1991; **173**: 1323-29.
18. Schwartzentruber D J, White D E, Zweig M H, Weintraub B D, Rosenberg S A. Thyroid dysfunction associated with immunotherapy for patients with cancer. *Cancer* 1991; **68**: 2384-90.
19. Adorini L, Barnaba V, Bona C, et al. New perspectives on immunointervention in autoimmune diseases. *Immunol Today* 1990; **11**: 383-6.
20. Ruscetti F W. *Interleukin 2. V: Immunophysiology* New York, Oxford: Oxford university press 1990: 46-66.
21. Selmaj K, Nowak S, Tchorzewski H. Interleukin-2 and interleukin-1 production by peripheral mononuclear cells in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 1988; **85**: 67-76.
22. Kroemer G, Wick G. The role of interleukin 2 in autoimmunity. *Immunol Today* 1989; **10**: 246-51.
23. Lorini R, Lanfranchi A, Cortona L et al. Alterations of "in vitro" interleukin 1 and 2 in diabetic children. *Eur J Pediatr* 1988; **148**: 732-4.
24. Trotter J L, Clifford D B, Anderson C B, van der Veen R C, Hicks B C, Banks G. Elevated serum interleukin-2 levels in chronic multiple sclerosis. *New Engl J Med* 1988; **318**: 1206-6.
25. Kroemer G, Faessler R, Hala K et al. Genetic analysis of extrathyroidal features of Obese strain (OS) chickens with spontaneous autoimmune thyroiditis. *Eur J Immunol* 1988; **18**: 1499-505.
26. Rubin L A, Kurman C C, Fritz M E et al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells "in vitro". *J Immunol* 1985; **135**: 3172-7.
27. Rubin L A, Nelson D L. The soluble Interleukin-2 receptor: biology, function and clinical application. *Ann Int Med* 1990; **113**: 619-27.
28. Fernandez-Botran R. Soluble cytokine receptors: their role in immunoregulation. *FASEB J* 1991; **5**: 2567-74.
29. Balazs C S. Increased level of soluble interleukin-2 receptor in sera of patients with Graves' disease. *Biomed Pharmacother* 1991; **45**: 311-4.
30. Nakanishi K, Taniguchi Y, Ohta Y. Increased soluble interleukin 2 receptor levels in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinol* 1991; **125**: 253-8.
31. Weryha G, Gobert B, Leclere J, Bene M C, Faure G, Hartemann P. Dynamic changes in soluble interleukin-2 receptor during treatment of Graves' disease. *Horm Res* 1991; **35**: 8-12.
32. Wraber B, Kotnik V, Simčič S, Klampfer L, Ihan A, Vozelj M. Interleukin 2 (Il-2) in topni receptor za interleukin 2 (T-Il-2 R) v mikrokulturah humanih mononuklearnih celic. V: Znanstveno posvetovanje ob 45. obletnici Inštituta za mikrobiologijo MF, Ljubljana 1990: 35-41.
33. Crabtree G R. Contingent genetic regulatory events in T lymphocyte activation. *Science* 1989; **243**: 335-61.
34. Berry N, Ase K, Kikkawa U, Kishimoto A, Nishizuka Y. Human T cell activation by phorbol esters and diacylglycerol analogues. *J Immunol* 1989; **143**: 1407-13.
35. Van Severen G A, Shimizu Y, Shaw S. Roles of multiple accessory molecules in T-cell activation. *Curr Opin Immunol* 1991; **3**: 294-303.

Sodobna tirolška diagnostika Modern thyroid diagnosis

Jurij Avčín

Klinika za nuklearno medicino, Klinični center, Ljubljana

Dobra anamneza, morfološke preiskave in funkcijska diagnostika so temeljni kamni moderne ščitnične diagnostike. Inspekcija bolnika skupaj s fizikalno preiskavo sta del morfoloških preiskav, ki vključujejo še ultrazvočno preiskavo ščitnice, scintigrafijo, ultrazvočno vodeno tankoigelnno biopsijo žleze in rentgensko diagnostiko. Ščitnično funkcijo opredeljujemo predvsem s superobčutljivim določanjem vrednosti koncentracije TSH. Pri mejnih ali patoloških vrednostih dopolnimo preiskavo z določanjem serumskih koncentracij prostega ali vezanega tiroksina in trijodotironina. Določanje tiroglobulina je smiselno predvsem pri sumu na folikularno neoplazijo ali folikularni karcinom ščitnice, scintigrafijo, ultrazvočno vodeno tankoigelnno biopsijo žleze in rentgensko diagnostiko. Ščitnično funkcijo opredeljujemo predvsem s superobčutljivim določanjem vrednosti koncentracije TSH. Pri mejnih ali patoloških (TSI). Morebitne negativne vrednosti ne izključujejo avtoimunskega procesa.

Ključne besede: ščitnica, anamneza, fizikalna preiskava, morfološke preiskave, funkcionalna diagnostika

History, morphological examinations and functional diagnosis are the cornerstones of modern thyroid diagnosis. Inspection of the patient, together with the physical examination, is part of the morphological investigations, which include ultrasound examination of the thyroid gland, scintiscan, ultrasound-guided fine needle biopsy and x-ray diagnosis. Thyroid function has to be evaluated mainly by supersensitive determination of TSH. It is to be complemented by measurements of total or free thyroxine and triiodothyronine serum concentrations, if TSH values are borderline or pathological. Thyroglobulin determination makes sense mainly when dealing with follicular neoplasia or cancer. If autoimmune thyroid disease is suspected, anti TP● and antithyroglobulin antibodies together with thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) are to be determined. Negative values do not exclude autoimmune disease.

Key words: thyroid gland, history, physical examination, morphological examinations, functional diagnostics

Uvod

Zgodovina ščitnične diagnostike sega v 19. stoletje, ko so znanstveniki, kot so bili Basedow in Graves ter kasneje v 20. stoletju Plummer in Kocher opredelili nekatere od ščitničnih bolezni in tudi uvedli merila zdravljenja.

O modernem pristopu lahko govorimo šele v kasnih štiridesetih letih tega stoletja z uvedbo ^{131}J v ščitnično diagnostiko in terapijo, medtem ko je ugotavljanje funkcijskih motenj ščitnice še dolgo slonelo na merjenju bazalnega metabo-

lizma bolnikov in merjenju kopičenja ^{131}J v žlezi. Z razvojem znanosti so pričeli postopno prihajati na tržišče vse bolj občutljivi komercialni radioimunski kompleti, ki so omogočali vedno širši spekter preiskav, te so postajale vedno natančnejše, razširili pa so tudi nove metode in načine slikovne diagnostike žleze.

Pri diagnosticiranju ščitničnega bolnika se že na samem začetku srečamo z dvema problemoma in sicer z morfološkimi spremembami v žlezi in z možnimi funkcijskimi motnjami. Izhodišče za vse ostale diagnostične postopke je torej klinični vtis, ki si ga pridobimo s splošno in ciljano osebno anamnezo, z družinsko anamnezo, s podatki o zdravlilih, ki jih bolnik jemlje,

z informacijo o morebitni jedni obremenitvi in s pregledom bolnika.¹

Anamneza

Tudi pri jemanju anamneze lahko v grobem razvrstimo simptome na tiste, ki nastanejo kot posledica morfoloških sprememb v žlezi brez funkcijske motnje in pa na simptome, ki so posledica funkcijskih motenj ščitnice.² Simptomi, ki nastanejo kot posledica morfoloških sprememb, so opisani v tabeli 1. Opredeljuje jih predvsem bolnikova navedba o rasti golše, širjenju obsega vratu, občutek utesnjenosti v prednjem delu vratu, občutek tujka oziroma cmoka v grlu, ki se pri požiranju še potencira, številni bolniki ne prenašajo zaprtih ovratnikov ali tesnih puloverjev, pojavljata se občutek dušenja v vratu in zmanjkovanje zraka. Težave se lahko v primeru kompresije sapnika stopnjujejo do dispneje in celo do stridorja. Številne od omenjenih težav se še posebno poslabšajo ob živčni napetosti in v stresnih situacijah. Pri subakutnem vnetju v ščitnici se težavam pridružijo še bolečine v predelu žleze, ki lahko sevajo v spodnjo čeljust, proti ušesom in proti ramenom. Nenadno bolečino v predelu ščitnice srečujemo še pri krvavitvah v žlezo.

Tabela 1. Simptomi morfoloških sprememb v ščitnici brez funkcijske motnje.

-
- večanje obsega vratu
 - rast golše
 - često težko opredeljiv občutek utesnjenosti v prednjem delu vratu
 - občutek tujka oziroma cmoka v grlu
 - neprenašanje zaprtih ovratnikov ali tesnih puloverjev
 - občutek dušenja v vratu in zmanjkovanja zraka
 - stopnjevanje gornjih težav pri živčni napetosti in v stresnih situacijah
 - prava dispneja in stridor
 - bolečina pri krvavitvah v žlezo in pri subakutnem vnetju, pri katerem lahko bolečina izžareva proti spodnji čeljusti, ušesom in v ramena
-

Opisano sliko simptomov najdemo pri funkcijskih motnjah ščitnice, težave so posledica bodisi zvišanega, bodisi znižanega nivoja ščitničnih hormonov v serumu. Nekateri od simptomov so navedeni v tabeli 2. Kot je razvidno iz tabele, gre za izrazito poliorgansko simptomati-

ko. Prizadeti so posamezni organi in sistemi kot so srce in krvni obtok, prebava, metabolizem, koža, živčevje, mišičje in reprodukcijski sistem ter psiha in bolnikova osebnost.²

Inspekcija

Že med jemanjem anamneze smo pozorni na pacientov videz in obnašanje, potem pa si bolnika še "ciljano" ogledamo, pri čemer smo pozorni predvsem na obraz in predel vratne regije z jugulumom. Opazujemo, ali žlezo sploh vidimo ali ne in ali se prikaže pri požiranju, bodisi pri normalnem položaju, oziroma pri retrofleksiji glave. Ocenjujemo izpolnjenost jugularne kotanje in stanje vratnih ven, ki so pri velikih golšah napolnjene, in sicer tako jugularni veni kakor tudi podkožne. Diferencialno diagnostično proti srčnemu popuščanju vene, ki so napolnjene zaradi kompresije golše, ne pulzirajo. Pri inspekciji moramo upoštevati tudi konstitucijo bolnika, saj bomo pri astenikih opazili skoraj normalno ščitnico, pri debelih pa dokaj hitro spregledali povečano. Prav tako so pri poudarjeni vratni lordozi prednji deli vratu bolj poudarjeni in s tem ščitnica bolj opazna.³ Na obrazu skušamo prepoznati miksedemski videz, ocenimo periorbitalne edeme in spremembe na očeh v obliki eksoftalmusa, retrakcije vek, hemoze in konjunktivitisa. Vedno iščemo tudi prisotnost tremorja in ocenimo oziroma opredelimo njegovo naravo, prav tako ocenimo kvaliteto kože, ne smemo pa prezreti tudi sicer redkega pretibialnega miksedema.

Palpacija

S palpacijo opredeljujemo, ali je ščitnica povečana difuzno ali nodozno, konzistenco, občutljivost in premakljivost žleze oziroma gomoljev v njej. Spremembe, na katere smo pozorni, so navedene v tabeli 3.

Tipljemo vedno celotno prednjo in obe stranski vratni regiji ter supraklavikularne kotanje, da izključimo patološko dogajanje v regionalnih bezgavkah. Pri kliničnem pregledu palpujemo z obema kazalcema in sredincema, pri tem sto-

Tabela 2. Simptomi pri motnjah ščitnične funkcije.

Organ (sistem)	Hipertiroza	Hipotiroza
– Srce in krvni obtok	Tahikardija, palpitanje, motnje ritma	Bradikardija, hipertenzija, ateroskleroza
– Prebavila	Pospešena pasaža, driske	Zaprtje
– Presnova	Intoleranca za toploto, dvig telesne temperature znižanje holesterola	Intoleranca za mraz, padec telesne temperature, hiperlipidemija
– Koža in podkožje	Topla, dobro prekrvljena, mehka, vlažna, eventualni pretibialni miksedom	Hladna, suha, raskava, slabo prekrvljena, miksedom
– Psiha in osebnost	Nervoza, notranji nemir, vzdražljivost	Upočasnjenost
– Mentalne funkcije	Motnje koncentracije, nemir	Upočasnjenost, opazen padec intelektualnih sposobnosti
– Živčni sistem	Tremor, pospešeni refleksi	Upočasnjenost refleksov, ataksija
– Mišičje	Miopatija	Miopatija
– Reprodukcijski sistem	Motnje menstrualnega ciklusa, fertilitnosti, padec potence	Motnje menstrualnega ciklusa, padec potence libida in fertilitnosti

Tabela 3. Palpatorna preiskava in ocena ščitnice oziroma golše.

– konsistenca žleze
– občutljivost žleze
– pomičnost žleze
– difuzne ali gomoljaste spremembe
– stopnja povečanja pri difuznih spremembah
– velikost, število in položaj gomoljev pri gomoljastih golšah
– brnenje ob povečanem pretoku krvi

jimo za bolnikom, možna pa je tudi palpacija s palcema sede pred bolnikom, ki nam omogoča tudi sočasno inspekcijo, je pa manj natančna.

Vse ugotovitve pri inspekciji in palpaciji si vedno označimo tudi na skici ali ustreznem formularju, difuzne golše pa tudi klasificiramo po klasifikaciji SZO,⁴ ki je prikazana skupaj s klinično klasifikacijo, ki jo uporabljamo pri nas, na tabeli 4.

Po opravljeni anamnezi in kliničnem pregledu si izoblikujemo mnenje o morfologiji žleze oziroma golše in o funkcijskem stanju ter se na osnovi tega odločimo za nadaljnje preiskave.

Ultrazvočna preiskava ščitnice

Še nedolgo tega je bil scintigram ščitnice edini način vizualizacije žleze, danes ga je že precej nadomestila ultrazvočna preiskava ščitnice, ki je zagotovo najpomembnejša morfološka preiskavna metoda. Z njo ocenjujemo ultrazvočno strukturo žleze. Pri difuznih golšah je scintigrafija v celoti izpodrinila, pri gomoljasti pa se z njo pri prvem pregledu nujno dopolnjuje, kasneje ob kontrolnih pregledih pa jo večinoma nadomesti.^{5, 6}

Žlezo pregledamo vedno v prečnih in vzdolžnih prerezih in obvezno v celoti od enega pola do drugega oziroma od enega do drugega roba. S preiskavo najprej ocenimo, ali je žleza povečana difuzno ali gomoljasto. Pri difuznih spremembah lahko z meritvami premerov in po ustreznih formuli dokaj natančno izračunamo volumen žleze, pri gomoljastih pa premere oziroma velikosti gomoljev ter spremljamo njihovo eventualno rast. Naslednja stopnja pri ultrazvočnem pregledu žleze je ocenjevanje njene ultrazvočne strukture, ki jo ocenjujemo glede

Tabela 4. Primerjalna klasifikacija golš.

Klasifikacija golše po SZO		Klinična klasifikacija
O	Golše ni	
I a	Golšo tipljemo, a je ne vidimo	I Golšo tipljemo
I b	Golšo tipljemo in vidimo pri retrofleksiji glave	
II	Golšo vidimo pri normalnem položaju glave	II Golšo vidimo
III	Velika golša, ki jo opazimo že iz daljave	III Velika golša
		IV Ogromna golša (struma permagna)

na velikost oziroma gostoto odbojev, ki so odraz velikosti, števila in kvalitete mejnih ploskev, od katerih se odbijajo ultrazvočni valovi, te pa v ščitnici konkretno predstavljajo posamezni folikli tako, da je ultrazvok ščitnice indirektni kazalec histološke sestave žleze.

Velikost odbojev. Normalna žleza in navadna difuzna golša sta drobno zrnati, homogeni. S pojavom degenerativnih sprememb se struktura začne spreminjati in postaja vedno bolj grobo zrnata, nehomogena, polna najrazličnejših vključkov, kot so drobne cistične spremembe in drobne kalcinacije.

Gostota odbojev (ehogenost). Gostota odbojev je odvisna od števila odbojev ultrazvočnih valov od mejnih ploskev, ki jih predstavljajo posamezni folikli. Čim več jih je in čim večji so, ehogenejša, torej svetlejša je slika na ekranu, čim manj jih je ter čim manjši so, temnejša je slika.⁶ Normalno ščitnično tkivo in evtirotično difuzno golšo brez degenerativnih sprememb označujemo kot izoehogeno. Vse, kar je svetlejšega, opredelimo kot hiperehogeno, temnejše pa glede na ehogenost okolnih mišic, ki jih uporabljamo kot merilo, ocenimo kot bolj ali manj hipoehogeno. Pri tekočinskih formacijah je slika črna, govorimo o anehogenih ali transoničnih področjih, saj se od tekočine, kjer mejnih ploskev ni, ultrazvočni valovi ne odbijajo in v celoti prodirajo v tkivo. Na tabeli 5 so prikazane možne spremembe ehogenosti v normalni ali difuzno povečani ščitnici in njihov pomen.

Hipoehogene spremembe v žlezi so si najbolj podobne pri avtoimunski hipertirozi in pri kroničnem limfocitnem tiroiditisu. Razliki med eno in drugo ultrazvočno sliko sta dve: pri avtoimunski hipertirozi se slika ob remisiji bolezni normalizira, medtem ko se pri tiroiditisu ne. Druga razlika je ta, da pri kroničnem limfocitnem tiroiditisu, ne pa tudi pri avtoimunski hipertirozi, opazamo številne hiperehogene trake vključke, ki najverjetneje predstavljajo razrast veziva.

Hipoehogene spremembe v difuzno povečani žlezi srečujemo tudi pri neavtoimunskih vnetnih spremembah, kot na primer pri subakutnem tiroiditisu, kjer pa so značilno lisaste, ne zajemajo cele žleze in zvezno, neostro prehajajo v zdravo tkivo.

Gomoljaste golše so pogostejše od difuznih in ponavadi predstavljajo le nadaljnjo fazo degenerativnih sprememb v žlezi. Glede ehogenosti so gomolji lahko izo-, hiper-, hipo- ehogeni ali mešani, pogosto obdani z anehogenim robom, katerega poreklo in pomen nam nista znana. Neredko so tudi cistično spremenjeni in bolj ali manj kalcinirani. Spremembe, njihov pomen in vzrok so predstavljene v tabeli 6.

Scintigrafija ščitnice

Scintigram ščitnice, bodisi z $^{99m}\text{TcO}_4$ ali z ^{131}I je bolj kot morfološka preiskava odraz funkcijskega stanja v ščitnici.

Tabela 5. Ultrazvočne spremembe pri difuzno povečani ali normalno veliki ščitnici in njihov pomen.

chogenost	pomen	vzrok
izochogena	normalna ščitnica, evtirotična difuzna golša brez degenerativnih sprememb, možnost golšc z diseminiranim avtonomnim tkivom	normalno število normalno velikih foliklov z nespremenjeno sestavo koloida
hiperehogena	degenerativne spremembe v žlezi	makrofolikularna proliferacija, ki še nima lastnosti gomolja tkivo pod cističnimi formacijami zaradi manjše oslavitve valovanja na poti skozi tekočino, kalcinacije
hipochogena	avtoimunska hipertiroza kronični limfocitni tiroiditis hipotiroza po radiojodnem zdravljenju oziroma subakutnem tiroiditisu difuzna rast malignoma	povečano število foliklov, ki so oropani koloida in zato zelo majhni, limfocitna infiltracija zmanjšano število foliklov, limfocitna in fibrozna infiltracija zmanjšano število foliklov kot posledica vnetne poškodbe množica med seboj gosto zbitih celic brez mejnih ploskev
anchogena	ciste, krvavitve, krvne žile	v tekočinskih formacijah se UZ valovi ne odbijajo

Tabela 6. Ultrazvočne spremembe pri gomoljasti golši in njihov pomen.

chogenost	pomen	vzrok
izochogena	praviloma nesumljivi za malignom	struktura enaka kot pri zdravem tkivu, od okolice jih ločimo po anchogenem robu, katerega izvor ni znan
hiperehogena	spremenjena histološka struktura praviloma nesumljivi gomolji	makrofolikularna proliferacija, redka oblika papilarnega karcinoma ščitnice
hipochogena	spremenjena histološka struktura adenomi malignomi metastaze limfocitni infiltrati mikrocistične degenerativne spremembe vsi hipochogeni gomolji so sumljivi za malignom	rast gosto zbitih mikrofolikularnih ali drobno celičnih struktur cistična degeneracija
mešana	praviloma nesumljivi, čeprav lahko tako sliko najdemo tudi pri malignomih	mešana mikro- in makrofolikularna rast, cistična degeneracija, kalcinacije pri malignomih posledica sprememb med rastjo in sočasnim propadanjem novotvorbe
anchogena	tekočinska formacija, v celoti kalciniran gomolj	v homogeni snovi ni UZ odbojev

Scintigram ščitnice z $^{99m}\text{TcO}_4$. Pertehnetat ima nekaj prednosti pred ^{131}J pri scintigrafiji ščitnice. Žleza ga kopiči na enak način kot jod preko aktivnega transporta, vendar pa se v njej na žalost ne organificira. Ima kratko razpolovno dobo, približno 6 ur, in je čisti sevalec gama.^{5,8} Scintigrafijo ščitnice obvezno opravimo pri vsa-

kem prvem pregledu gomoljaste golše. Pri ocenjevanju scintigrama nas zanimajo velikost žleze, enakomernost kopičenja, hiperaktivni, tako imenovani "vroči" areali, ki pomenijo verjetno avtonomijo v ščitnici in pa hladna področja, to so tista, ki ne kopičijo izotopa in ki so še posebno v kombinaciji z ultrazvočnim izvidom

sumljiva za možno maligno raščo. Na splošno velja, da je nujna biopsija vseh "hladnih" ali hipohogenih gomoljev, absolutno nujna pa hipohogenih in sočasno scintigrafsko hladnih gomoljev.^{1, 5, 6, 7, 9}

Scintigram ščitnice z ¹³¹J. Scintigram ščitnice z ¹³¹J je razen v sklopu meritev kopičenja izotopa pred morebitno aplikacijo terapevtske doze ¹³¹J, pri iskanju ektopičnega ščitničnega tkiva in odkrivanju metastaz morebitnih funkcijsko aktivnih diferenciranih ščitničnih karcinomov izgubil skoraj ves pomen zaradi ugodnejših karakteristik ^{99m}Tc. Njegova prednost je v tem, da se ¹³¹J v ščitnici ne le kopiči, ampak tudi organificira in tako omogoči celovito oceno ščitnične funkcije.⁸ Razlike med scintigramom z ^{99m}Tc in ¹³¹J, ki jih opazimo pri visoko diferenciranih folikularnih malignomih ščitnice, pa danes mnogo bolje in natančneje razrešujemo z ultrazvokom in s ciljno, ultrazvočno vodeno biopsijo sumljivih mest. Scintigrafija z ¹²³J, ki ima zelo kratko fizikalno razpolovno dobo, pri nas ne pride v poštev, ker je za pripravo izotopa potreben ciklotron.

Scintigram ščitnice s ²⁰¹Tl. To scintigrafijo uporabljamo le redko in sicer v diagnostiki karcinomov ščitnice. Pozitivno kopičenje ²⁰¹Tl v gomoljih, ki so tako na scintigramu s ^{99m}Tc ali z ¹³¹J hladni, pomeni veliko verjetnost malignosti, vendar pa metoda na žalost ni dovolj specifična. Uporabnejša je pri pooperativnem sledenju bolnikov, ki so bili operirani zaradi karcinoma ščitnice.⁸

Ultrazvočno vodena tankoigelna aspiracijska biopsija ščitnice

Ta preiskavna metoda omogoča najzgodnejše prepoznavanje malignih tumorjev. Sum na možni karcinom ščitnice prikazuje tabela 7.¹

Tabela 7. Sum za karcinom ščitnice.

-
- gomolj v ščitnici pri mladih bolnikih
 - solitarni gomolj
 - moški bolnik
 - scintigrafsko "hladen" gomolj
 - ultrazvočno hipohogen gomolj, še posebno tisti z neostrimi robovi
 - stanje po zunanjem obsevanju vratne regije (npr. zaradi Hodgkinove bolezni)
-

Razen suma na karcinom z biopsijo ščitnice diagnosticiramo oziroma diferencialno diagnosticiramo tudi vnetja v žlezi. Indikacijo za preiskavo postavimo na osnovi anamneze, inspekcije, palpacije, scintigrafije in ultrazvočnega pregleda ščitnice. Izredno pomembno je, da je citolog seznanjen z diagnostičnim problemom, ker bo šele tako ocenil najdene elemente in podal mnenje, še pomembnejše pa so njegove izkušnje, zato naj citologijo ščitnice opravljajo le v za to specializiranih centrih.^{1, 9, 10} Senzitivnost preiskave je pri izkušenem tirologu, ki punkcijo opravi, in predvsem pri izkušenem citologu, med 75 in 90%.⁹

Rentgenska diagnostika

Rentgenske preiskave uporabljamo v diagnostiki ščitnice relativno redko. Indikacije zanje so predvsem retrosternalna golša, kompresijska golša in pa diferencialna diagnoza mediastinalnih tumorjev. Običajno uporabljamo standardni AP in stranski posnetek pljuč in srca, kjer ocenjujemo širino zgornjega mediastinuma, potek in morebitno utesnjenost sapnika. Še več informacij nam da računalniška tomografija vratu in mediastinuma. Preiskavo uporabljamo predvsem pri velikih retrosternalnih golšah, pri karcinomih ščitnice pa omogoča oceno razraščanja tumorja v okolnja tkiva.^{1, 8} Omenjeno diagnostiko bo še dopolnila in izboljšala preiskava vratu in mediastinuma z magnetno resonanco.

Metode ocenjevanja funkcijskega stanja

Ocenjevanje funkcijskega stanja ščitnice mora vedno temeljiti na klinični oceni, ki jo objektiviziramo s pomočjo laboratorijskih preiskav koncentracije tirotropina – ščitnico stimulirajočega hormona (TSH), tiroksina (T4) in trijodtironina (T3) v serumu.¹ Osnovni kriterij, ki ga

uporabljam, odkar obstaja superobčutljivi test, je koncentracija TSH v serumu.^{1, 11, 12, 13, 14} Normalne koncentracije TSH pomenijo, razen v izredno redkih primerih, normalno funkcijsko stanje ščitnice – eutirozo. Koncentracija TSH v serumu reagira izredno občutljivo na najmanjša nihanja serumske koncentracije ščitničnih hormonov. Padec koncentracije T4 na polovico izhodiščne vrednosti povzroči tako več kot stokratni dvig koncentracije TSH. To nam tudi razloži, zakaj pogosto srečujemo zvišane ali znižane vrednosti TSH ob še povsem normalnih koncentracijah ščitničnih hormonov.¹

Kadar so koncentracije TSH izven meja normale oziroma znotraj tako imenovanih “sivih con“, vedno določimo še T4 in T3. Pri vrednotenju teh vrednosti se moramo zavedati dejstva, da predstavlja T4 direktno sliko ščitnične sekrecije, da pa so vrednosti T3 predvsem odvisne od periferne konverzije T4 v T3 in da lahko na njih vplivajo številni ekstratiroidni faktorji. Prav tako moramo upoštevati, da je skupna koncentracija totalnega tiroksina (TT4) in totalnega trijodtironina (TT3) močno odvisna od specifičnih transportnih oziroma vezalnih beljakovin.^{1, 12} Morebitna neskladja med koncentracijami TSH, TT4 in TT3 razrešimo bodisi z določanjem TBG (thyroxin binding globulin), bodisi z določanjem prostega tiroksina (free thyroxin – FT4) in prostega trijodtironina (free threeiodothyronin – FT3).

Odkar uporabljamo superobčutljivo metodo določanja koncentracije TSH, je mnogo svojega pomena izgubil test TRH, s katerim ocenjujemo odzivnost (rezervo) hipofize na stimulacijo s TRH. Test sicer temelji na intravenski, intranazalni ali peroralni aplikaciji TRH in merjenju koncentracije TSH pred aplikacijo in 20 minut po njej. Danes ga le redko uporabljamo, predvsem za odkrivanje sekundarnih in terciarnih funkcijskih motenj. Močnejši odziv hipofize najdemo pri primarni hipotirozi, zavrtega pri primarni hipertirozi, pri sekundarni hipotirozi je odziv na stimulacijo slabši, vendar ob nižjih serumskih koncentracijah T4 in T3, pri redki terciarni hipotalamični obliki hipotiroze pa je odziv predvsem zakasnen.^{1, 12}

Pri vsaki oceni laboratorijskih rezultatov se

moramo zavedati, da lahko številni zunanji faktorji, predvsem zdravila, vplivajo na normalne vrednosti oziroma izločanje TSH, T4 in T3.

Tabela 8 prikazuje osnovne preiskave v tirologiji, med njimi tudi tiste, ki jih ne uporabljamo več, jih pa v starejših učbenikih še srečujemo.

Tiroglobulin v serumu

Tiroglobulin (Tg), ki ga sintetizirajo tirociti in ki igra pomembno vlogo pri sintezi in skladiščenju ščitničnih hormonov, je visoko senziten, a nízko specifičen označevalec dogajanja v ščitnici.¹ Zvišane vrednosti srečujemo tako pri vnetju žleze, kot pri hipertirozi in pri nekaterih diferenciranih karcinomih ščitnice, še posebno pri folikularnem. Njegov diagnostični pomen je predvsem pri ugotavljanju zvišanih vrednosti po radikalni resekciji in radiojodni terapiji ščitnice zaradi folikularnega karcinoma žleze, kjer zvišane vrednosti tiroglobulina z gotovostjo govorijo bodisi za še prisotno ščitnično ali karcinomsko tkivo, bodisi za metastaze primarnega tumorja.^{1, 16}

Določanje kriterijev avtoimunske bolezni ščitnice

Protitelesa veljajo za indikatorje avtoimunske bolezni, če jih je moč določiti v serumu. Pri avtoimunskih boleznih ščitnice (AITD) določamo naslednja protitelesa:

1. mikrosomska protitelesa, ki so identična protitelesom proti ščitnični peroksidazi (TPO),
2. tiroglobulinska protitelesa,
3. protitelesa proti TSH receptorjem (thyroid stimulating immunoglobulins – TSI).

Pri diagnostiki avtoimunske hipertiroze so še predvsem slednja nepogrešljiva, saj so pozitivna v 70-90%.^{1, 16} Na ščitnici zasedajo receptorje TSH na foliklih in povzročijo:¹⁶

- blokado receptorjev in s tem difuzno avtonomijo žleze,
- stimulacijo sinteze ščitničnih hormonov in tako nastanek hipertiroze,
- množenje števila foliklov, kar se kaže v rasti golše.

Tabela 8. Seznam rutinskih preiskav v tirologiji.

Določitve koncentracij v serumu "In vitro"		
preiskava	kratica	opomba
tirotropin	TSH	osnovna preiskava za oceno funkcijskega stanja žleze
celokupni tiroksin	TT4	●opolnilne preiskave, s katerimi lahko bolje ocenimo funkcijsko stanje načeloma jih izvedemo, če je ●oločitev TSH izven ozkega območja povsem normalnih vrednosti
celokupni trijodtironin	TT3	
prosti tiroksin	FT4	
prosti trijodtironin	FT3	
indeks vezave	TBI	preiskave za ●oločitev vezalnih kapacitet za ščitnične hormone v serumu
indeks prostega tiroksina	IFT4	
vezalni globulini	TBG	
tiroglobulin	Tg	nespecifično zvišan pri večini patoloških stanj v žlezi
antimikrosomalna protitelesa	antiM	z ●oločitvami protiteles ocenjujemo aktivnost avtoimunske bolezni žleze novejši rezultati kažejo, da je mikrosomalni antigen v bistvu peroksidaza, vendar metodi nista povsem identični in zaenkrat uporabljamo obe
antitiroglobulinska protitelesa	antiTg	
protitelesa proti peroksidazi	TPO	
protitelesa proti receptorjem TSH	TSI	
reverzni trijodtironin	rT3	ocena alternativne poti presnove ščitničnih hormonov
kalcitonin	TC	●iagnostika medularnega karcinoma ščitnice
Preiskave "In vivo"		
preiskava	način izvedbe	opomba
ultrazvok ščitnice	sonda > 5MHz, interpretacija z drugimi preiskavami	osnovna preiskava ščitnice
scintigram s ^{99m} Tc	75 mBq ^{99m} Tc i. v., slikanje po 10 minutah	prikaz regionalne funkcije
scintigram z ¹³¹ J	3.7 mBq ¹³¹ J per os, slikanje po 24 urah	uporaben le izjemoma
kopičenje ¹³¹ J	ista doza, kopičenje po 2 in 24 urah	za ●oločitev terapije z ¹³¹ J
supresijski test	poskus zavore ščitnice s ščitničnimi hormoni	le še zgodovinska vrednost
test TRH	200 µg TRH i. v., ●oločitev TSH pred poskusom in po 20 min	sedaj nadomeščen s TSH
stimulacija s TSH	3 x 5 IU TSH i. m.	le še zgodovinska vrednost
perkloratni test	s perkloratom testiramo sposobnost za oksidacijo J	prirojene encimske motnje

Perzistenca visokih titrov ali njihova rast z gotovostjo govori za visoko aktivnost procesa in nam tako pomaga pri odločanju o nadaljnjih terapevtskih postopkih, medtem ko njihov padec z veliko gotovostjo napoveduje remisijo bolezni.^{1, 15, 16}

Kar se tiče mikrosomskih oziroma TPO in tiroglobulinskih protiteles, še ni jasno, ali so povzročitelji, ali pa le pokazatelji avtoimunske bolezni. Oboja protitelesa so lahko pozitivna tako pri kroničnem avtoimunskega tiroiditisa kot pri avtoimunski hipertirozi. Zvišane titre mikrosomskih oziroma anti-TPO protiteles srečujemo ob zvišanih titrih TSI zlasti pri avtoimunski hipertirozi, pri kroničnem limfocitnem tiroiditisu pa mikrosomska v približno 95%, medtem ko so tiroglobulinska protitelesa pozitivna le v 60-70%.^{1, 14, 16}

Pri ocenjevanju avtoimunske bolezni ščitnice je nadvse pomembno upoštevati dejstvo, da negativni titri TSI, anti-TPO in anti-tiroglobulinskih protiteles avtoimunske bolezni ščitnice ne izključujejo.

Zaključek

Verjetno ni žleze z notranjim izločanjem, pri kateri bi bila tako morfološka kot funkcijska diagnostika tako izpopolnjena kot pri žlezi ščitnici. Kljub temu se tudi izkušen internist-tirolog neredko znajde pred vprašanji, na katera je težko dati odgovor, še posebno pri avtoimunski bolezni ščitnice, katere etiologija ostaja tudi še vnaprej povsem nejasna. Velja še enkrat poudariti, da naj diagnoza ne sloni le na številkah in

posameznih morfoloških ugotovitvah, ampak mora izhajati iz kompleksnega obravnavanja vseh izvidov in pa predvsem iz kliničnega vtisa o bolnikovem stanju.

Literatura

1. Pfannenstiel P. Schilddrüsenkrankheiten. Diagnose und Therapie. Berlin: Berliner Medizinische Verlagsanstalt, 1991: 43-95.
2. Hehrmann R. Symptome, die auf eine Schilddrüsenkrankheit hinweisen. *Internist* 1988; **29**: 523-8.
3. Porenta M, Kamarič L, Ščitnica. In: Kocijančič A. cd. *Endokrinologija*. Ljubljana. Državna založba Slovenije, 1987: 77-116.
4. Delange F. Les troubles dus à la deficiencie iodée. *Acta Clin Belg* 1990; **45**: 349-411.
5. Emrich D. Szintigraphie der Schilddrüse. *Internist* 1988; **29**: 541-4.
6. Klima G. *Schilddrüsen-Sonographie*. Wien. Sanabo G.m.b.H., 1987: 18-53.
7. Maier R. *Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse*. Stuttgart - New York: Schattauer, 1988: 150-213.
8. Sandler MP, Patton JA, Ossoff RH. Recent advances in thyroid imaging. *Otolaryngol Clin N Am*, 1990; **23**: 251-70.
9. Phannenstiel P. Sonographic und gezielte Feinnadelpunktion der Schilddrüse. *Internist* 1988; **29**: 545-9.
10. Kroiss A. *Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen*. Forum Dr Med 1992; Sonderdruck aus Nr. 9: 2-6.
11. Reiners C. Diagnostische Strategien: Bestimmung von Schilddrüsenhormonen in Serum. *Internist* 1988; **29**: 529-32.
12. Muhlen A, Brabant G. TSH -, TRH- Test. *Internist* 1988; **29**: 533 - 7.
13. Mann K, Hörmann R. Stellt die "subklinische Hypothyreose" eine Behandlungsindikation dar? *Nuklearmediziner* 1991; **14**: 158-62.
14. Bogner V, Finke R, Schleusener H. Diagnostik der Hyperthyreose, Hypothyreose und Struma. *Deutsch Med Wschr* 1991; **116**: 1717-20.
15. Schifferdecker E. Diagnosestellung und Differentialdiagnose der Hyperthyreose. *Med Welt* 1989; **40**: 903-8.
16. Horster F A. Die Bedeutung von MAK, TAK, TRAK und Thyroglobulin bei der Diagnose von Schilddrüsenerkrankheiten. *Internist* 1988; **29**: 538-40.

Nosečnost in boleznii ščitnice Pregnancy and thyroid disease

Živa Novak-Antolič

Ginekološka klinika, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Izhodišča. Pravilno delovanje ščitnice v nosečnosti je pomembno za pravi razvoj in rast ploda. Potrebno je poznati fiziološke spremembe v nosečnosti, da lahko pravilno vrednotimo izvide preiskav delovanja ščitnice v nosečnosti.

Plod. Plodova hipotalamo-hipofizno-ščitnična os se razvija avtonomno. V zadnjem času so z uporabo invazivnih metod postale znane tudi prilagoditve delovanja plodove ščitnice na boleznii ploda. Te prilagoditve pa niso vedno ugodne za razvoj ploda.

Mati. Pri motnjah v delovanju ščitnice v nosečnosti je lahko več porodniških komplikacij; nosečnost sama s spremljajočimi boleznimi pa tudi lahko poslabša potek boleznii ščitnice. Ni dokazano, da bi bilo zaradi pravilno zdravljenih boleznii ščitnice pri otrocih več napak.

Dojenje. Zdravila, ki jih prejema hipertirotična otročnica, prehajajo v mleko, vendar ob stalnem nadzoru dojenja zaradi tega ni potrebno prekiniti.

Slovenija. Na kratko je prikazan številčni obseg problema za Slovenijo za pet let - podatki so iz Perinatalnega informacijskega sistema Slovenije.

Zaključki. Vedno jasneje postaja, da ima nepravilno delovanje ščitnice nezaželene učinke tako na mater kot na plod; da bi zmanjšali komplikacije ščitničnih boleznii, je potrebno reševati problem timsko.

Ključne besede: nosečnost, plodova ščitnica, delovanje ščitnice, hipertiroza, hipotiroza

Background. Normal thyroid function in pregnancy is essential for appropriate development and growth of the fetus also. Physiologic changes of the thyroid during pregnancy should be known for correct interpretation of the thyroid function test in that period.

Fetus. Fetal hypothalamo-pituitary-thyroid development is autonomous. Recently, with the help of invasive procedures, mechanisms of fetal adaptation to different disease states - not always purposeful - have become known.

Mother. There are more obstetric complications with thyroid dysfunction; pathology of pregnancy may worsen thyroid diseases also. No proof of elevated number of fetal anomalies in women with thyroid dysfunction exists.

Breast feeding. Drugs taken by hyperthyrotic puerpera do pass into milk but under strict surveillance there is no need to stop breast feeding.

Slovenia. Briefly, with the help of the Slovene Perinatal Information System, the data for five years are presented.

Conclusions. There is growing recognition of the potentially adverse effects of thyroid illnesses on fetus and mother. A team approach, similar to that used in diabetic pregnancies, is recommended.

Key words: pregnancy, fetal thyroid, function of the thyroid, hyperthyroidism, hypothyroidism

Razvoj, delovanje in motnje delovanja ščitnice pri plodu

Pravilno delovanje ščitnice je zelo pomembno za pravilno rast in razvoj centralnega živčnega

sistema,¹ pljuč, in drugih organov ter organskih sistemov ter regulacijo presnovnih procesov. Plodova hipotalamo-hipofizno-ščitnična os se razvija avtonomno.

Naslov avtorice: Doc. dr. Živa Novak-Antolič, dr. med., Medicinska fakulteta Ljubljana, Ginekološka klinika Ljubljana, DE Perinatologija, Zaloška 2, 61105 Ljubljana, Slovenija.

Ščitnica ploda začne kopičiti jod in izločati tiroksin (T₄) okrog 10. do 12. tedna nosečnosti. Tirotropin (TSH) in T₄ pri plodu naraščata z gestacijsko starostjo, ker je prag za negativno

povratno zvezo višji kot po porodu.² TSH je pri plodu višji kot pri materi.

Ščitnični hormoni so pri plodu pomembni tudi za razvoj pljuč. Pri nekaterih boleznih ploda ali matere je potrebno nosečnost prekiniti pred doseženo zrelostjo pljuč. Takrat lahko dozorevanje pljuč pospešimo s kortikosteroidi in/ali ščitničnimi hormoni. Ker slednji zelo slabo prehajajo preko posteljice, je lahko odmerek za mater že škodljiv, pri plodu pa še ni učinka. Zato lahko vbrizgamo T₄ intraamnijsko ali pa materi damo tiroliberin (TRH), ki prehaja preko posteljice ter posledično vpliva na dvig TSH, T₄ in trijodtironina (T₃) pri plodu.³ Pri bolnem plodu je spremenjeno tudi delovanje plodove ščitnice. Kadar plod zaostaja v rasti (intrauterine growth retardation – IUGR), je TSH višji, koncentracije ščitničnih hormonov pa so nižje kot pri zdravem plodu. Čeprav je to prilagajanje na neugodno intrauterino okolje, je posledica lahko nepovratna okvara možganov, za katerih rast in razvoj so ščitnični hormoni potrebni. Lahko da je prekrvitev plodovih možganov pri IUGR povečana na račun prekrvitve ostalih organov, kar povzroči povečano aktivnost hipofize in zmanjšano aktivnost ščitnice.

Nasprotno pa so pri plodu, ki ima anemijo, koncentracije TSH in ščitničnih hormonov višje kot pri zdravem plodu: ščitnični hormoni imajo kardiotonični učinek, povečajo tvorjenje eritropoetina, kar vse koristi anemičnemu plodu.² Visok TSH pri plodovih s trisomijo 21 lahko pomeni relativno hipotirozo in je lahko eden od dejavnikov za duševno prizadetost teh otrok.⁴

Posteljica, plodovnica

Posteljica kopiči več materinega T₄ kot druga tkiva; verjetno ima ta hormon pomembno vlogo pri zgodnjem razvoju plodovih možganov.¹ TRH prehaja preko posteljice, TSH pa ne. Jod se kopiči na plodovi strani posteljice.

Prav tako preko posteljice prehajajo tudi protitelesa. Tako tista, ki spodbujajo delovanje ščitnice: protitelesa proti receptorjem za TSH (TSI) in pri plodu povzročajo hipertirozo,⁵ kot

tudi tista, ki delujejo zaviralno na TSH receptorje in pri plodu povzročajo hipotirozo. Mikrosomalna in tiroglobulinska protitelesa prehajajo preko posteljice, vendar verjetno nimajo vpliva na delovanje plodove ščitnice.

Od zdravil, ki jih uporabljamo pri zdravljenju bolezni ščitnice, prehaja preko placente metimazol bolj kot propiltiouracil (PTU).⁶ Do desetega tedna nosečnosti plodova ščitnica ni občutljiva za radioaktivni jod ali antitiroidna zdravila. Beta-zaviralce, ki omilijo simptome hipertiroze, omenjajo v zvezi z IUGR, slabšim odzivom ploda na stres, bradikardijo in hipoglikemijo ploda po porodu. TSH in T₄ v plodovnici nista v značilni povezavi s koncentracijo materinih hormonov, hormonov pri novorojenčku ali s kliničnim stanjem novorojenčka.⁷ Pri anencefalnem plodu, kjer ni hipofiznega tkiva, sta TSH in T₄ v plodovnici povečana.

Delovanje ščitnice v nosečnosti

Nosečnost posnema mnoge klinične znake bolezni ščitnice. V nosečnosti je skupni T₄ povečan. Zaradi estrogena, ki pospešuje jetrno tvorjenje beljakovin, so povečane serumske koncentracije vezalnega globulina (TBG), koncentracije prostih hormonov pa ostanejo enake.

V zgodnji nosečnosti horionski gonadotropin (HCG) spodbujevalno deluje na ščitnico. Ženske s trofoblastno boleznijo imajo lahko znake hipertiroze. Jodirana sol v Sloveniji ima vsebnost 10 mg joda na kilogram soli. Zaradi povečanih potreb med nosečnostjo je potrebno dnevno zaužiti 230 ug joda. V predelih, kjer je v hrani premalo joda, ga je treba dodajati, da preprečimo morebitno materino in plodovo hipotirozo.⁸ Po nekaterih navedbah ima 9 % nosečnic na koncu nosečnosti povečano ščitnico.⁹

Hipertiroza

Večina žensk s hipertirozo zanosi šele po zdravljenju; redke so tiste nosečnice, pri katerih se bolezen prvič pojavi v nosečnosti. Najpogostejši vzrok hipertiroze v tej starostni skupini je avtoimunska hipertiroza; diferencialno diagnostično je treba pomisliti na trofoblastno bolezen.

Simptomi in znaki, sicer značilni za hipertirozo, so lahko prisotni samo zaradi nosečnosti: navzea, bruhanje, palpitanje, amenoreja, želja po hrani. Pri visokem odstotku nosečnic s hudo hiperemizo so našli hipertiroksinemijo; po kratkotrajnem zdravljenju z antitiroidnimi zdravili se je stanje izboljšalo.¹⁰ Tahikardija preko 100 utripov na minuto, odsotnost povečanja telesne teže, vlažne tople dlani in očesni znaki kažejo na hipertirozo. Ščitnica je povečana, nad njo je slišno šumenje zaradi povečane prekrvitve. Povečan je skupni in prosti T_4 ter indeks prostega T_4 , prav tako je povečan reverzni T_3 , ki je sicer v nosečnosti običajno znižan.

Nekateri avtorji menijo, da je zdravilo izbora propiltiouracil, ker manj prehaja preko posteljice. Ob metimazolu je opisana aplazija kože lasišča pri plodu; nekateri avtorji so našli manj anomalij ploda ob zdravljenju z metimazolom.¹¹ Potrebno je dajati najmanjši učinkovit odmerek, ki vzdržuje prosti T_4 na zgornji meji normale.

Radioaktivnega joda v nosečnosti ne smemo uporabljati.

Zdravljenje tirotoksične krize je enako kot izven nosečnosti: hidracija, kontroliranje povečane telesne temperature, PTU, beta-zaviralci, kortikosteroidi, jod. Potrebno je zdraviti vse morebitne spremljajoče bolezni: hipertenzivne bolezni v nosečnosti, slabokrvnost, vnetja sečnih poti.

Vpliv nosečnosti na hipertirozo. Bolezen se v začetku nosečnosti in po porodu običajno poslabša zaradi večjih koncentracij TSI.⁵

Tirotoksično krizo lahko pospešijo druge bolezni v nosečnosti (uroinfekti, hipertenzivne bolezni).

Vpliv hipotiroze na nosečnost. Izid nosečnosti je odvisen od metabolične kontrole pri materi. Pri neustrezno zdravljeni hipertirozi lahko pride do predčasnih porodov, več je preeklampsij (PE), IUGR. Zaradi naštetega sta povečani perinatalna umrljivost in obolevnost. Tudi če je mati eutiroidna, lahko pride pri plodu zaradi prehoda protiteles preko posteljice do hipotiroze, ki se pri plodu kaže s tahikardijo, hidropsom, kraniosinostozami. Tako je treba na avtoimunsko hipertirozo gledati kot na bolezen matere in ploda; z zdravljenjem pridobivata oba.¹²

Zaradi prehoda antitiroidnih zdravil preko posteljice lahko pride pri plodu do hipotiroze.¹³ S kordocentezo so določali stanje ploda in bolezen uspešno intrauterino zdravili s tiroksinom, danim intraamnijsko.¹⁴

Hipotiroza

Ženske s težko obliko hipotiroze so običajno infertilne, opisane pa so izjeme.¹⁵ Znaki hipotiroze so v nosečnosti zabrisani zaradi povečane presnove. Opazimo lahko povečano občutljivost na mraz, zaspanost, spremembe na koži, zaprtje zaradi nosečnosti ali zaradi hipotiroze. Najpogostejši vzroki hipotiroze v reproduktivni dobi so iatrogeni.

Najzanesljivejši znak hipotiroze je povečani TSH, prosti T_4 je zmanjšan. Pri zdravljenju je odmerek tiroksina običajno višji¹⁶ kot izven nosečnosti zaradi zvečanega TBG, s čimer pa se vsi ne strinjajo.¹⁷

Vpliv nosečnosti na hipotirozo. Zdi se, da nosečnost ne spreminja poteka bolezni.

Vpliv hipotiroze na nosečnost. Opisanih je več PE,¹⁸ poporodnih krvavitev, IUGR, intrauterinih smrti ploda.

Motnje delovanja ščitnice po porodu

Poporodni tiroiditis povzroči blago prehodno hipertirozo šest do osem tednov po porodu. Sledi obdobje blage hipotiroze. Nekateri menijo, da se postpartalna tiroidna disfunkcija (PTD) pojavlja kar pri 5 do 10% žensk, da pa je zaradi nejasnih znakov – zmanjšana koncentracija, depresija, utrujenost – premalokrat prepoznana.

PTD je avtoimunska bolezen; nosečnice, ki imajo antitiroidna protitelesa, zbolevalo značilno pogostje kot tiste iz kontrolne skupine.¹⁹

Zdravljenje običajno ni potrebno, ker bolezen sama izzveni. Po naslednjih porodih se bolezen lahko ponavlja.

Napake ploda

Obsežna študija²⁰ ni pokazala, da bi bilo pri nosečnicah, ki se zdravijo zaradi ščitničnih bo-

lezni, več napak pri njihovih otrocih. Tudi povezava med trisomijo 21 in hipotirozo ni potrjena.²¹

Pač pa so našli²⁰ pri hipotirozi matere značilno povezavo z malrotacijo črevesja in redukcijo udov pri otrocih; pri hipertirozi kot značilni napaki opisujejo encefalokelo in hidrocefalus.

Porod

V serumu iz popkovnice so merili TSH, T₄, T₃ pri novorojenčkih zdravih mater. T₄ in T₃ sta od 27. tedna do 40. tedna rasla, vrednosti TSH pa so imele širok razpon in nobene povezave z gestacijsko starostjo otrok. Pač pa so bile vrednosti TSH povezane z načinom poroda: pri novorojenčkih, rojenih z vakuumsko ekstrakcijo, je bil TSH višji kot po vaginalnem porodu, tu pa višji kot po elektivnem carskem rezu. Značilno korelacijo so našli tudi med trajanjem druge porodne dobe in vrednostmi TSH. Med kongenitalno hipotirozo in vrednostmi TSH iz popkovnice ni bilo povezave. TSH iz popkovnice odraža stres; zvišane vrednosti ne vplivajo na presejanje za kongenitalno hipotirozo.²²

Dojenje in zdravljenje bolezni ščitnice

Propiltiouracil je močno vezan na beljakovine in močno ioniziran, metimazol pa ne, in zato slednji bolj prehaja v mleko.²³

Nosečnice s hipertirozo so dobivale propiltiouracil med nosečnostjo; v popkovnični krvi je bil nivo T₄ pri večini otrok nižji od normalnih vrednosti, TSH pa višji. Po porodu so matere nadaljevale zdravljenje s propiltiouracilom in dojile. Rezultati preiskav pri dojenčkih so se normalizirali, kar imajo avtorji za dokaz, da ob terapiji s 50 do 300 mg oziroma 150 mg propiltiouracila ali 15 mg karbimazola dnevno ni potrebno prekiniti dojenja.^{24, 25} Ob uporabi metimazola je treba stalno nadzorovati delovanje dojenčkove ščitnice in število levkocitov.²³

Kontracepcija pri ženskah z boleznimi ščitnice

Oralne kontracepcijske tablete ali hormonske injekcije predpisujemo redko in le po dogovoru

s tirologom. Učinkovito zaščitno sredstvo je maternični vložek, prav tako tudi mehanska kontracepcija.

Bolezni ščitnice v nosečnosti v Sloveniji od 1987 do 1991

Po podatkih Perinatalnega informacijskega sistema Slovenije²⁶ je razvidno, da je bilo v obdobju 1987–1991 rojenih 124959 otrok. Odstotek anomalij pri otrocih do 28. tedna gestacije je bil 11,3, od 28. do 32. 12,1 in od 32. do 37. tedna 4,2. V skupini novorojenčkov do 37. tedna je bilo skupaj 5,7% anomalij, pri novorojenčkih vseh gestacijskih starosti skupaj pa 1,6%.

V skupini žensk, ki so imele v anamnezi ali v nosečnosti bolezen ščitnice, je bilo med 912 ženskami 2,7% otrok z anomalijami.

Od vseh porodnic v Sloveniji je v teh petih letih jemalo antitirostike 119 nosečnic (0,1%) in tirostike 293 (0,23%) nosečnic. Novo odkritih motenj v delovanju ščitnice je bilo v nosečnosti manj kot pri 0,02% vseh žensk.

Literatura

1. Ekins R. Role of serum thyroxine binding proteins and maternal thyroid hormones in fetal development. *Lancet* 1985; **i**: 1129-32.
2. Thorpe-Beeston JG, Nicolaiades KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. *New Engl J Med* 1991; **324**: 532-6.
3. Thorpe-Beeston JG, Nicolaiades KH, Snijders RJM, Butler J, McGregor AM. Fetal TSH response to the maternal administration of TRH. *Am J Obstet Gynecol* 1991; **164**: 1244-5.
4. Thorpe-Beeston JG, Nicolaiades KH, Gosden CM, McGregor AM. Thyroid function in fetuses with chromosomal abnormalities. *Br Med J* 1991; **302**: 628.
5. Munro DS, Dirmikis SM, Humphries H, Smith T, Broadhead GD. The role of thyroid stimulating immunoglobulins of Graves' disease in neonatal thyrotoxicosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; **85**: 837-43.
6. Mujitaba Q, Burrow GN. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propiltiouracil and methimazole. *Obstet Gynecol* 1975; **46**: 282-6.

7. Hollingsworth DR, Alexander NM. Amniotic fluid concentrations of iodothyronines and thyrotropin do not reliably predict fetal thyroid status in pregnancies complicated by maternal thyroid disorders or anencephaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; **57**: 349-55.
8. Romano R, Jennini FA, Pepp M et al. The effects of iodophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; **164**: 482-5.
9. Glinocer D, de Nayer P, Bourdoux P et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**: 276-87.
10. Shulman A, Shapiro MS, Bahary C, Shenkman L. Abnormal thyroid function in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; **68**: 533-6.
11. Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clinical Endocrinology* 1984; **20**: 695-700.
12. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy: optimal regimen for fetal thyroid status. *New Engl J Med* 1986; **315**: 24-8.
13. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GDV, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **160**: 63-70.
14. Davidson KM, Richards DS, Schatz DA, Fisher DA. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *New Engl J Med* 1991; **324**: 543-6.
15. Balen AH, Kurtz AB. Successful outcome of pregnancy with severe hypothyroidism: case report and literature review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; **97**: 536-9.
16. Mandel SJ, Larsen PK, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *New Engl J Med* 1990; **323**: 91-6.
17. Girling N, de Swiet M. Pregnancy in the hypothyroid woman: no increase needed for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Brit J Obstet Gynaecol* 1992; **99**: 368-70.
18. Mizgala L, Lao TT, Hannah ME. Hypothyroidism presenting as hypothermia following preeclampsia at 23 weeks gestation: case report and review of literature. *Brit J Obstet Gynaecol* 1991; **98**: 221-4.
19. Stegnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el Harazy E, Wallenstein S, Davics TF. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy; evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **74**: 645-53.
20. Khoury MJ, Becerra J, d'Almada PJ. Maternal thyroid disease and risk of birth defects in offspring: a population-based case-control study. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1989; **3**: 402-20.
21. Torfs CP, van den Berg BJ, Oechsli FW, Christianson RE. Thyroid antibodies as a risk factor for Down syndrome and other trisomies. *Am J Hum Genet* 1990; **47**: 727-34.
22. Miyamoto N, Tsuji M, Imataki T, Nagamachi N, Hirose S, Hamada Y. Influence of mode of delivery on fetal pituitary-thyroid axis. *Acta Paediatr Jpn* 1991; **33**: 363-8.
23. Cooper DS. Antithyroid drugs: To breast-feed or not to breast-feed. *Am J Obstet Gynecol* 1987; **157**: 234-5.
24. Momotani N, Yamashita R, Yoshimoto M, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Recovery from foetal hypothyroidism: evidence for safety of breast-feeding while taking propylthiouracil. *Clin Endocrinol* 1989; **31**: 591-5.
25. Lamberg BA, Ikonen E, Osterlund K et al. Antithyroid treatment of maternal hyperthyroidism during lactation. *Clin Endocrinol* 1984; **21**: 81-7.
26. Pajntar M, Verdenik I. Slovenska perinatologija v številkah za obdobje 1987-1991. Klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika. Ljubljana 1992. 1-98.

Sodobna načela operativnega zdravljenja benigne golše

Modern principles of surgical treatment of benign goitre

Janez Orel in Jože Jerman

Klinika za torakalno kirurgijo, Klinični center, Ljubljana

Sodobna kirurgija ščitnice temelji na odkritjih asepse, intraoperativne hemostaze, anatomskega prepariranja in biologije ter patofiziologije ščitnice. Varnost operacij ščitnice omogoča znanje o posebnostih kirurške anatomije. Najbolj zanesljiva operacija pri difuzni toksični golši je totalna tiroidektomija, pri multinodozni toksični golši bilateralna subtotalna tiroidektomija in pri toksičnem solitarnem nodusu totalna lobektomija. Pri solitarnem tiroidnem nodusu moramo vedno izključiti malignom in temu prilagoditi obseg operacije. Najboljša operacija za hudo spremenjeno multinodozno golšo je totalna tiroidektomija. Substernalno golšo moramo vedno operirati. Hipotiroidizem po operaciji golše je pričakovan, začasna hipokalcemija je pogosta, trajni hipoparatiroidizem pa redek. Za ohranitev rekurensov je nujna identifikacija živcev. Umrljivosti po operacijah ščitnice skoraj ni. Kljub dobri napovedni vrednosti igelne biopsije in zamrzlega reza se moramo zavedati relativne natančnosti izvidov in v primeru suma na karcinom narediti radikalno operacijo, da bolnika rešimo ponovne operacije.

Ključne besede: hipertiroidizem, nodozna golša, solitarni nodus, substernalna golša, zapleti

Modern thyroid surgery is based on the discoveries of asepsis, intraoperative haemostasis, anatomical dissection, biology and pathophysiology of the thyroid gland. Safe operation is made possible by knowledge of the particular characteristics of surgical anatomy. The most reliable operation in diffuse toxic goitre is total thyroidectomy, multinodular toxic goitre is best treated by bilateral subtotal thyroidectomy and a toxic solitary nodule by total lobectomy. In a solitary nodule malignancy must be ruled out, and this determines the extent of the operation. The preferred procedure for severely altered multinodular goitre is total thyroidectomy. A substernal goitre always requires removal. Hypothyroidism is an expected consequence of thyroidectomy, transient hypocalcaemia is common, while chronic hypoparathyroidism is rare. For preservation of the recurrent nerves, identification of the nerves is essential. There is practically no mortality after thyroid operations. Although both needle biopsy and frozen section have a high predictive value, the accuracy of the findings is relative. Thus all cases of suspected carcinoma must be treated by radical resection to spare the patient a reoperation.

Key words: hyperthyroidism, nodular goitre, solitary nodule, substernal goitre, complications

Uvod

Razvoj sodobne kirurgije ščitnice se je začel pred 120 leti, ko je Theodor Kocher postal profesor kirurgije v Bernu in 1872 naredil prvo tiroidektomijo. Pred tem pozna zgodovina kirurgije več posameznih poročil o ekscizijah golše, zlasti v drugi polovici drugega tisočletja. Nedvomno so bile to operacije iz obupa pri

bolnikih, ki so se dušili, in operacijo so preživeli le srečneži. Umrljivost pri operacijah ščitnice pred 1870 je bila 40 % zaradi krvavitve, sepse, tetanije in tirotoksične krize. Druga polovica prejšnjega stoletja pa je bilo srečno obdobje za razvoj kirurgije. Joseph Lister je 1867 odkril antisepto na temelju spoznanj mikrobiologije in načel infekcije, ki jih je utemeljil Louis Pasteur.

Pred 1870 so za hemostazo pri operacijah uporabljali le ligaturo, kavterizacijo in ročni pritisk, kar pa ni moglo ustrezno zmanjšati intraoperativne izgube krvi v obdobju pred uvedbo tran-

sfuzije. V sedemdesetih letih prejšnjega stoletja so odkrili v Evropi žilno stiskalko in jo uvedli kot najbolj uporabljeni instrument v operativno prakso. Ta spoznanja je Kocher združil s tehniko nežnega postopka s tkivi, anatomskega prepariranja in natančne tehnike. Uspeh je bil osupljiv. Do 1901 je Kocher opravil 2000 tiroidnih operacij, med temi tudi zaradi hipertiroidizma in karcinoma, s skupno smrtnostjo 4,5 %. Napredek in varnost tiroidne kirurgije v naslednjih desetletjih so še pospešila odkritja, ki jih dolgujemo kemiji in biologiji, razumevanju delovanja hormonov in uravnavanja metabolizma, odkritju antitiroidnih zdravil in radioaktivnega joda ter sodobnih metod za slikovni prikaz delovanja, strukture in oblike ščitnice. Vse to je prispevalo k današnjemu stanju kirurgije ščitnice, ki je patofiziološko utemeljena in varna, z nizkim odstotkom pooperativnih zapletov in skoraj brez operativne smrtnosti.^{1,2}

Kirurško pomembne anatomske posebnosti

Ne da bi se spuščali v opis normalne kirurške anatomije ščitnice, moramo poudariti nekaj posebnosti, ki so izziv za kirurga pri vsaki operaciji in katerih poznavanje je temelj varnosti operativnega posega.

Piramidni reženj, ki sega od istmusa ščitnice navzgor v mediani črti, je zelo različno razvit in lahko sega do podjezične kosti. Neradikalno odstranjen piramidni reženj pri resekcijah ščitnice je pogosto vzrok za ponoven nastanek golše.

Teža ščitnice pri odraslem je 20 do 30g, nekoliko večja pri ženskah in povečana v nosečnosti.

Variacije oblike ščitnice so v zvezi z njenim razvojem. Sem sodijo majhne ektopične akcesorne žleze, ki so povezane s potjo migracije žleze v embrionalnem razvoju od predela foramen caecum linguae navzdol. Te akcesorne tiroidne žleze ležijo v mediani črti ali pa nad stranskima režnjema. Embrionalne ostanke lahko najdemo kot ciste ali fistule tiroglosalnega voda, redko pa tiroidno tkivo migrira navzdol v retrosternalno lego v zgornjem mediastinumu nad velikimi žilami. Lingvalna tiroidea je iz-

jemno redka.³ Vsi ti embrionalni ostanki so pomembni za nastanek ektopičnih tiroidnih nodusov.

Zgornja tiroidna arterija leži tesno ob zunanji veji zgornjega laringealnega živca, zato je ta zunanja veja vedno v nevarnosti pri masovni ligaturi zgornje tiroidne arterije. Veja te arterije je tudi zgornja laringealna arterija, ki spremlja notranjo vejo zgornjega laringealnega živca, ki gre skozi tirohioidno membrano.

Spodnja tiroidna arterija lahko manjka v 0,2 do 6 % in v teh primerih je za prekrvitev režnja odgovorna zgornja arterija. V 1,5 do 12,2 % pa je še a. thyroidea ima, ki je lahko vir hude krvavitve, če jo pri operaciji spregledamo.³

Paratiroidne žleze, ki jih moramo pri resekcijah ščitnice vedno ohraniti, so po legi in številu zelo raznolične. V 84 % najdemo štiri žleze, pri 13 % 5 do 11 žlez in pri 3 % samo tri žleze.⁴ Lega spodnjih obščitnic je bolj variabilna od zgornjih. V 61 % ležijo bolj spodaj, lateralno ali dorzalno od spodnjega pola stranskih režnjev ščitnice, v tirotimičnem ligamentu, v zgornjih rogovih timusa (v 26 %), v timusu (v 2 do 4 %) in v zgornjem mediastinumu. Spodnje paratiroidee le redko ležijo pod lastno ovojnico ščitnice, zgornje pa večkrat.⁴

Ohranitev nepoškodovanih *laringealnih živcev* pri resekciji ščitnice pomeni ohranitev normalnega glasu bolnika. Že prej omenjena zunanja veja zgornjega laringealnega živca oživčuje krikotiroidno mišico. Obe ti dve mišici sta pomembni za vzdrževanje tonusa glasilk. Poškodba teh živcev oslabi tonus glasilk, kar je predvsem pomembno za bolnike, ki morajo zelo obremenjevati glas, kot govorniki, pevci, učitelji itd. Pride do izgube barve glasu, hitre utrudljivosti, slabše resonance in težje tvorbe visokih tonov.

Vratni kirurgi si vedno prizadevajo ohraniti spodnja laringealna živca (povratna živca, rekurensa), zato je pomembno, da je njun potek glede na potek spodnje tiroidne arterije, s katero se križata, zelo variabilen. Živec lahko poteka pred arterijo, za njo, ali med njenima prvima vejama (v 50 %). Tudi potek živcev glede na sapnik je različen. Desni lahko leži do 1 cm od sapnika, v traheozofagalnem žlebu, kot to opisuje normalna anatomija, le v 59 %,

levi pa v 70%.⁵ Ko se povratni živec približa grlu, pride v tesen dotik s ščitnico. Na tem mestu je ščitnični reženj pritrjen na zgornja dva ali tri obročke sapnika z zgoščeno pretrahealno fascijo, ki jo na tem mestu označujemo kot Berryjev (suspenzorni, lateralni) ligament. Povratni živec poteka pod tem ligamentom v 75%, skozenj v 25%, ali pa delno skozi tiroidno tkivo v 7 do 10%.⁵ Živec se še pred vstopom v grlo deli v zunanjo in notranjo vejo v 25 do 73%.⁶ Redko se povratni živec odcepi od vagusa že v višini ščitnice, pogosteje na desni kot na levi in tedaj govorimo o nepovratnem spodnjem laringealnem živcu.

Operativno zdravljenje hipertiroidizma

Operacija je pogost način zdravljenja vseh treh oblik hipertiroidizma: difuzne toksične golše (avtoimunske hipertiroze, Basedowove, Gravesove bolezni), toksične multinodozne golše (hipertiroze z diseminiranim avtonomnim tkivom) in toksičnega solitarnega nodusa (hipertiroze z lokaliziranim avtonomnim tkivom).

Basedowova bolezen

Za *Basedowovo bolezen* pomeni operacija hitro in trajno zdravljenje. Operacijo nekateri odsvetujejo zaradi strahu pred okvaro rekurensov in pred trajnim hipotiroidizmom. Tveganje za trajno okvaro rekurensov je 0,4%,⁷ za trajni hipotiroidizem pa 0,8% do 1,3%.⁸ Tudi konservativno zdravljenje ni brez tveganja. Pri dolgotrajnem zdravljenju s tiamazolom je 0,5 procentna nevarnost agranulocitoze.⁹ Karcinogeni učinek ¹³¹I je sicer teoretično možen, klinično pa nedokazljiv. Zdravljenje z radiojodom zato zahteva trajno opazovanje bolnika. Hipotiroidizem po operaciji zlahka ugotovimo in uspešno zdravimo. Zato je danes miksedemska koma izjemno redka in možna le pri bolnikih, ki jih dalj časa nihče ne nadzoruje. Hipotiroidizem je redek po zdravljenju s tiamazolom, pogost pa po dodatnem zdravljenju z radiojodom (v 70%) in po operaciji (v 19 do 30%).⁹ Trajni hipotiroidizem je torej najpogostejši po aplikaciji ¹³¹I. Nevarnejša posledica operacije hipertiroidizma

je recidivni hipertiroidizem, toda pri pravilni operativni tehniki je to tveganje majhno (v 3,2%).¹⁰ Če vsebuje golša pri Basedowovi bolezni še solitarni hladni nodus, je operacija edini postopek, ki omogoča histološki pregled vsega tkiva nodusa.

Operativno zdravljenje hipertiroidizma ima tudi relativno prednost pri nesodelujočih in težko vodljivih bolnikih. Po vsej verjetnosti bo nekooperativen bolnik med konservativnim zdravljenjem ostal tak tudi po operaciji, prav tako tudi nevarnost vseh možnih škodljivih posledic. Do pooperativnega hipotiroidizma in recidivnega hipertiroidizma lahko pride kadarkoli po zdravljenju. Zdravljenje s tiamazolom ali z ¹³¹I je sicer cenejše od operacije, toda polovica teh bolnikov kasneje še vedno pride na kirurgijo. Nedvomno pa drži, da samo operativno zdravljenje lahko povzroči trajno paralizirano glasilo in trajni hipoparatiroidizem.

Še vedno ni rešena dilema o najustreznejši vrsti operacije za hipertiroidizem. Na voljo so *tri možnosti obsega operacije*: (a) bilateralna subtotalna tiroidektomija, kjer na vsaki strani pustimo majhen ostanek tkiva, (b) totalna tiroidektomija, to je popolna odstranitev ščitnice in (c) totalna lobektomija na eni strani in subtotalna na drugi. Pri subtotalnih odstranitvah je ocena teže ostanka tkiva zelo nezanesljiva. Poleg tega je funkcija tiroidnega ostanka in paratiroidnih žlez odvisna od dobre prekrvitve tkiv. Zato ni dovoljena ligatura spodnje tiroidne arterije, kar je sicer vzrok za večji odstotek pooperativnega hipoparatiroidizma.

Cilj operacije pri hipertiroidizmu je zagotoviti trajni evtiroidizem tako, da pustimo primeren ostanek tiroidnega tkiva, ki bo dovolj velik, da ne bo prišlo do hipotiroidizma, niti do recidivnega hipertiroidizma. Ko so pustili 6 do 8 g ostanka tiroidnega tkiva, so opazili po enem letu simptomatični hipotiroidizem v 21% in po petih letih v 30%.¹¹ V želji, da bi zmanjšali pogostost hipotiroidizma, so pustili 10 g ostanka tkiva pa so kljub temu po 18 mesecih ugotovili hipotiroidizem v 19%.¹² Velja torej, da ni ugotovljene razlike v razmerju pogostosti pooperativnega hipotiroidizma proti evtiroidizmu glede na različno velik ostanek tkiva. Pomembno pa

je, da so pri 10 gramskem ostanku tkiva opazili recidivni hipertiroidizem v 6%.¹³

Recidivni hipertiroidizem po operaciji lahko preprečimo z relativno gotovostjo samo s totalno tiroidektomijo. Absolutno zanesljiv ni niti tak postopek zaradi neopazno puščenih ostankov tkiva, ki jih lahko dokažemo s scintigrafijo v 71%.⁸ Če ostane manj kot 10 g tkiva, ni soodvisnosti med težo ostanka in pogostostjo pooperativnega hipertiroidizma, pri večjih ostankih soodvisnost obstaja. Toda tudi pri majhnem ostanku tkiva, to je 2 do 4 g, so še vedno ugotovili recidivni hipertiroidizem v 7%.¹⁴ Do tega zapleta lahko pride kadarkoli po operaciji, večinoma pa v prvih letih: v 57% do 5 let, v 43% po petem letu, v 8% v tretjem desetletju, v 16% 30 let po operaciji in en primer je opisan po 50 letih.¹⁵ Recidivnega hipertiroidizma je več pri mladih ljudeh in, če gre za avtonomijo ostanka tkiva, to je za neuspešnost supresije s T3 in neodvisnost od TSH.

Za odločitev o obsegu resekcije je temeljna *ocena tveganja pri operaciji*. Če pri totalni tiroidektomiji ohranimo občitnice in njihovo prekrvitev, bo tveganje pooperativnega hipoparatiroidizma 0 do 2,8%.¹⁶ Če pri operaciji ni mogoče ohraniti vsaj dveh občitnic, naredimo totalno lobektomijo na eni strani in subtotalno na drugi, ali bilateralno subtotalno tiroidektomijo namesto totalne. Če izoliramo povratni živec v celi dolžini, sta bilateralna subtotalna in totalna tiroidektomija enako varni. Če živec ne izoliramo, je verjetnost okvare 3 do 4krat večja.¹⁷

Pravilna odločitev o obsegu operacije pri difuzni toksični golši temelji na ravnovesju med tveganji in koristmi. Neustrezno je, če endokrinolog diktira kirurgu obseg operacije, in enako, če kirurg slepo uboga. Temeljna načela izbire obsega resekcije so, (a) da moramo za vsako ceno preprečiti trajno pooperativno hipokalcemijo, (b) da je recidivni hipertiroidizem, ki zahteva dodatno zdravljenje z radioaktivnim jodom, manj težka posledica in, (c) da je pooperativni hipotiroidizem naravna in pričakovana posledica operacije, ki jo lahko zdravimo. Najbolj zanesljiva operacija je totalna tiroidektomija. Če ni mogoče izolirati na vsaki strani

vsaj ene občitnice na žilnem peclju, delamo subtotalno lobektomijo, kar je boljša operacija kot totalna lobektomija in avtotransplantacija občitnice, ki je uspešna le v 82%.¹⁸ Pri tem pa pustimo na vsaki strani kar se le da malo tiroidnega tkiva. Tudi če pride do recidivnega hipertiroidizma in ne želimo dati ¹³¹J, je ponovna operacija lažja in varnejša, če je ostalo tiroidno tkivo samo na eni strani. Pri bolnikih po bilateralni subtotalni tiroidektomiji, ki nimajo nadomestnega zdravljenja, se lahko še po desetletjih razvije hipotiroidizem in so zato bolj ogroženi kot bolniki po totalni tiroidektomiji, ki so tako zdravljeni že od začetka in za trajno.⁹

Toksična multinodозна golša

Hipertiroidizem se lahko razvije tudi pri multinodozni golši, ki je lahko avtonomna, to je neodvisna od TSH, ali neavtonomna. Toksičnost take golše lahko sprožijo jodidi (ekspektoransi z jodom, jodna kontrastna sredstva) in tedaj govorimo o pojavu jodne Basedowove bolezni. Pri multinodozni toksični golši je običajna operacija bilateralna subtotalna tiroidektomija. Taka operacija je varna, brez možnosti pooperativnega hipertiroidizma, z majhnim odstotkom trajnega hipotiroidizma in brez trajnega hipoparatiroidizma. Jodna priprava na operacijo ni potrebna, ker taka golša ni difuzno hipervaskularizirana. Pri teh golšah je operacija bolj in prej indicirana kot pri Basedowovi bolezni, ker so remisije po konservativnem zdravljenju redkejšje. ¹³¹J v visokih dozah sicer ukine hipertiroidizem, toda ne zmanjša žleze, niti ne odstrani kompresijskih simptomov. Operacija je zato tem bolj indicirana, čim mlajši je bolnik, čim večja je golša in čim več ima kompresijskih simptomov.

Toksični solitarni nodus

Bolezen se začne kot netoksični solitarni nodus, ki je scintigrafsko topel ali vroč in neavtonomen. Iz tega se postopno razvije netoksični avtonomi vroči nodus, končno pa toksični solitarni nodus.

Zdravljenje netoksičnega neavtonomnega solitarnega vročega nodusa je supresija s tiroksinom ali opazovanje.

Večji netoksični avtonomni vroči nodusi z leti navadno postanejo toksični in zato predstavljajo relativno indikacijo za lobektomijo, čeprav večinoma ne pride do hipertiroidizma, karcinom pa je zelo redek.

Toksični solitarni nodus moramo operirati. Priprava za operacijo je enaka kot sicer pri Basedowovi bolezni, treba je doseči evtiroidizem.

Tudi v teh primerih priprava z jodom ni potrebna. Pri operaciji lahko (a) samo odstranimo nodus (nodulektomija), (b) naredimo subtotalno, ali pa (c) totalno lobektomijo. Pravilna operacija je subtotalna ali totalna lobektomija zaradi histološkega pregleda vsega nodusa, s kapsulo vred in okolnim tkivom za zanesljivo izključitev karcinoma. Dokončni histološki izvid zahteva pregled na kapsularno invazijo in vraščanje v okolico. Tudi zamrzli rez med operacijo ni zanesljiv za izključitev karcinoma. Reoperacijo po nodulektomiji spremlja trikrat večje tveganje kot prvo operacijo. Po nodulektomiji pogosto ostanejo v ostanku režnja še majhni otočki avtonomnega tkiva, ki se lahko kasneje razvijejo v toksične noduse.¹⁹

Solitarni tiroidni nodus

Kadar je solitarni tiroidni nodus "vroč", lahko z veliko gotovostjo predvidevamo, da je benign. Toda velika večina solitarnih nodusov je "mrzlih". Taki nodusi so sicer navadno benigni, lahko pa tudi maligni. Temeljna metoda za to bistveno razločevanje je igelna biopsija. Če ta pokaže malignom, je vedno potrebna operacija, če izvid govori za cisto, jo punktiramo in če se ponovi, operiramo. Scintigrafsko "hladen" nodus lahko poskusimo zdraviti s supresijo. Če raste naprej, je potrebna operacija. Relativne indikacije za operacijo so tudi želja bolnika, kozmetično neustrezen videz in nezanesljivost igelne biopsije. Tudi zamrzli rez pri operaciji odstranjenega tkiva ni zanesljiv. Obstaja 5 % verjetnost, da je dokončni histološki izvid drugačen od zamrzlega reza, da odkrije karcinom,

kar zahteva kasnejšo dopolnilno tiroidektomijo.^{20, 21} Tudi naše izkušnje potrjujejo nezanesljivost igelne biopsije in zamrzlega reza za ugotavljanje karcinoma ščitnice v primerih nesumljivega kliničnega izvida. Zato je ustrezna operacija za take noduse lobektomija.

Operativno zdravljenje multinodulne golše

Glavni problem je izbiranje bolnikov za operativno zdravljenje zaradi številnih dejavnikov, ki vplivajo na rast in razvoj golše: (a) heterogenost tkiv in posameznih delov golše, (b) avtonomija rasti in funkcije, (c) neujemanje med rastjo in funkcijo, (d) različen odziv na zdravljenje s tiroksinom, (e) tvorba cist, (f) spontane krvavitve in (g) spremljajoča neoplazija.²²

Indikacije za operacijo so spremembe v multinodulni golši, to je pojavljanje cist, ponavljajoče se spontane krvavitve, progresivna folikularna hiperplazija, celularna atipija in neoplazija.²³ Nadaljnje indikacije so še mehanski kompresijski simptomi, estetsko nesprejemljiva deformacija vratu in zahteva bolnika po kozmetičnem učinku operacije ter simptomi motene funkcije žleze, hipertiroidizma.

Incidenca karcinoma v multinodulni golši ni statistično značilno različna od incidence v uninodulni golši in je ocenjena z 1 do 16 %.²⁴

Najboljša operativna metoda za hudo spremenjene multinodulne golše je totalna tiroidektomija. Hemitiroidektomijo ali subtotalno tiroidektomijo lahko naredimo le, če je možna resekcija v zdravem ščitničnem tkivu dovolj daleč od patološkega procesa. "Skoraj totalna tiroidektomija", pri kateri ostane le nekaj tiroidne kapsule z neznatnimi ostanki tkiva, je nevarnejša operacija kot totalna tiroidektomija, z večjim tveganjem za poškodbo rekurensov in obščitnic.^{23, 25}

Zdravljenje substernalne golše

Substernalna golša nastane navadno zaradi širjenja vratne golše navzdol v mediastinum, redkeje pa se razvije iz aberantnega tiroidnega tkiva v mediastinumu. Substernalno golšo, ki se je spustila iz vratu, oskrbuje s krvjo spodnja

tiroidna arterija prek peclja, ki jo veže z vratnim delom golše. Mediastinalna golša iz aberantnega tkiva pa dobiva arterijsko kri iz aorte, subklavijske, notranje mamarne ali najbolj spodnje tiroidne (a. thyroidea ima) arterije.

Substernalno golšo je vedno indicirano operirati zaradi: (a) neuspešnosti supresivnega zdravljenja, (b) tveganja malignosti zaradi nedostopnosti za igelno biopsijo, (c) nevarnosti hipertiroidizma in (d) možnosti razvoja obstruktivnega mediastinalnega sindroma.²⁶

Večino substernalnih golš lahko odstranimo transcervikalno, kar načelno velja za golše, ki so se spustile v zgornji mediastinum iz vratu. Le redko moramo te golše in zlasti tiste iz aberantnega tkiva odstraniti s sternotomijo, prav izjemno pa golše, ki so zelo velike in se širijo na eni strani v zadnji mediastinum, s transtorakalnim pristopom, najbolje s kombinacijo sprednje torakotomije in cervikalnega pristopa.

Absolutne indikacije za sternotomijo so: (a) zelo velika substernalna golša, (b) ugotovljeni karcinom, (c) sindrom zgornje vene kave, (d) operacija mediastinalne lezije, ki ni zanesljivo ugotovljena kot golša, (e) recidivna retrosternalna golša, (f) če bi vlečenje golše iz mediastinuma v vrat ogrozilo rekurens, spodnjo tiroidno arterijo ali obščitnice, (g) kadar z vratu ne moremo otipati spodnjega roba golše in (h) pri urgentnem posegu zaradi akutne obstrukcije dihalne poti.²⁶

Operacije substernalnih golš imajo zaradi tehnične težavnosti več zapletov kot operacije vratnih golš. Tudi dodatna sternotomija poveča število zapletov.^{25, 26, 27}

Zapleti po operaciji ščitnice

Incidenca zapletov po operacijah ščitnice je manjša kot 4%.²⁸ *Hipotiroidizem* po operaciji ni zaplet tiroidektomije, ker ni nepričakovana posledica, pač pa naravna posledica včasih že po unilateralni lobektomiji in skoraj vedno po totalni ali subtotalni tiroidektomiji.

Že po enostranski tiroidni lobektomiji lahko pride do *hipokalcemije* zaradi razredčenja serumskih albuminov s padcem celokupnega kal-

cija v serumu ob stabilnem nivoju ioniziranega kalcija in parathormona. Po bilateralni lobektomiji pride pogosto do začasne hipokalcemije in *hipoparatiroidizma* kljub anatomsko nepoškodovanim obščitnicam zaradi razredčenja v serumu, ishemije obščitnic in morda zaradi hlajenja med operacijo. Pri benigni golši in pri inkapsuliranem karcinomu je trajni pooperativni hipoparatiroidizem prvi zaplet, kar pa ne velja za operacije razširjenega karcinoma.

Stara dilema o večji varnosti subtotalne tiroidektomije v primerjavi s totalno se je rešila v prid totalni tiroidektomiji. Totalna tiroidektomija je le poskus odstranitve vsega tiroidnega tkiva. Toda tudi dobri operaterji pustijo majhne ostanke tkiva v 70%.²⁸ Pri subtotalni tiroidektomiji pa namerno pustimo malo tiroidnega tkiva na vsaki strani. Pri stari operativni tehniki niso načelno identificirali rekurensov v veri, da sta ohranjena za ostankoma tkiva na vsaki strani. Po novi tehniki pa je obvezna identifikacija obeh živcev od torakalnega vhoda do vstopa v larinks. Izkušnje so pokazale, da je pogostost *paralize rekurensov* po operaciji brez ekspaniranja štirikrat večja kot ob rutinski identifikaciji. Ker moramo pri totalni tiroidektomiji vedno izolirati rekurensa, pri subtotalni pa pogosto operiramo po stari tehniki, je razumljivo, da je totalna tiroidektomija glede tega zapleta varnejša kot subtotalna.

Obščitnice najzanesljiveje ohranimo pri operaciji tako, da jih identificiramo s tem, da sledimo poteku spodnje tiroidne arterije in šele nato reseciramo golšo. To je gotovo najboljši način ohranitve obščitnic. Pogosto uporabljena in strokovno še sprejemljiva tehnika je poskus opisanega načina identifikacije obščitnic, v primeru neuspešnosti pa ohranitev dorzalnega dela kapsule ščitnice z domnevo, da smo tako ohranili obščitnice. Nasprotno pa je operativna tehnika brez identifikacije obščitnic, z ligaturo debela spodnje tiroidne arterije, v veri, da bodo obščitnice preživele na ostanku tiroidnega tkiva, zastarela, prepovedana in opuščena. Tudi pri totalni tiroidektomiji je pravilneje varovati obščitnice, kot pa odstranjevati za vsako ceno tiroidno tkivo do zadnjega ostanka. Ostanek tiroidnega tkiva zlahka odstranimo z ¹³¹J. Če je

totalna tiroidektomija preveč načelno radikalna, je pooperativni hipoparatiroidizem pogostejši, kot po subtotalni tiroidektomiji.

Kot je že bilo omenjeno v uvodu, je *umrljivost* v zadnjih 120 letih (od 1870) padla od 40 % na skoraj 0 % in to po zaslugi hemostaze, asepse, preprečevanja tetanije in tirotoksične krize. Umrljivost po operaciji je večja pri starih ljudeh s hujšimi spremljajočimi boleznimi in pri substernalnih golšah s kompresijo traheje.

Incidenca okvar rekurensa je pri prvi operaciji 1 do 5 %, pri ponovnih operacijah zaradi benigne patologije 9,5 % ter po drugi in tretji operaciji zaradi karcinoma 17 %.²⁹ Ob upoštevanju pravil operativne tehnike pa so opazili 0,5 % trajnih in 2,6 % začasnih okvar živca po operacijah z identifikacijo in disekcijo živca.³⁰ Predoperativna paraliza rekurensa ni nujno znak karcinoma. Benigni nodus lahko izjemno pritiska živec ob hrbtnico in povzroči paralizo. Funkcija živca se lahko v teh primerih po operaciji popravi. Če je živec med operacijo vidno poškodovan, svetujejo mikrokirurško rekonstrukcijo.

Okvare zunanje veje zgornjega laringealnega živca so zelo pogoste. Po subtotalni tiroidektomiji so opazili trajne okvare v 25 %, po lobektomiji pa v 11 %. Če so pri operaciji identificirali in ohranili živec, je po operaciji vseeno prišlo do sprememb glasu v 5 %.³¹

Pooperativna krvavitev je redka, bolj verjetna pri žilnih anomalijah. Pokaže se v prvih 12 urah po operaciji in zahteva operativno revizijo in hemostazo.

Do obstrukcije dihalne poti po operaciji pride lahko zaradi hematoma, laringealnega edema ali bilateralne paralize glasilk. Pri hematomu je potrebna operativna izpraznitev in hemostaza, pri laringealnem edemu dajemo steroide, pri paralizi obeh glasilk pa je potrebna urgentna intubacija in traheostoma, če se v nekaj dneh funkcija glasilk ne popravi. Naravo obstrukcije dihalne poti ugotovimo z opazovanjem vratu in laringoskopijo.

Poškodba simpatikusa s pojavom Hornerjevega sindroma je zelo redka, v glavnem pri ligaturi spodnje tiroidne arterije lateralno za karotidno arterijo.

Tudi *hilusna fistula* je po operaciji benigne golše izjemno redka. Če pri operaciji opazimo lezijo hilusnega voda, ga moramo ligirati. Če ugotovimo fistulo šele po operaciji, naredimo aspiracijsko drenažo. Fistula se navadno zapre sama po sebi v dveh do treh dneh, če pa traja dlje, je indicirana reeksploracija in ligatura.

Hipokalcemija in hipoparatiroidizem po tiroidektomiji sta lahko združena, ali pa gre za hipokalcemijo brez hipoparatiroidizma. Začasni hipoparatiroidizem je posledica ishemije obščitnic, ohlajevanja med operacijo ali supresije žlez pri Basedowovi bolezni zaradi hiperkalcemije. Začasna hipokalcemija brez hipoparatiroidizma je posledica sproščanja kalcitonina iz parafolikularnih celic med operacijo, zaradi sindroma "lačnih (demineraliziranih) kosti" pri hipertiroidizmu in zaradi zmanjšane ledvične reabsorpcije kalcija. Trajni hipoparatiroidizem pa sledi odstranitvi, mehaničnemu uničenju ali žilni nekrozi obščitnic. Literatura navaja incidenco trajne hipokalcemije po totalni tiroidektomiji v 0,4 do 13,8 %, po bilateralni subtotalni pa 0,2 do 1,9 %, začasno hipokalcemijo pa v prvem primeru v 6,9 do 25 %, v drugem pa v 1,6 do 30 %.³² Po operacijah, ki jih naredijo izkušeni kirurgi, je kemične, asimptomatične in klinično nepomembne hipokalcemije veliko, začasne, simptomatične zmerno veliko (pribl. 10 %), trajnega hipoparatiroidizma pa malo (do 2 %).³²

Kot že rečeno, *hipotiroidizem* ni zaplet, ampak naravna posledica tiroidektomije. Začasni hipotiroidizem po operaciji hipertiroidizma traja več mesecev zaradi supresije hipofize zaradi predoperativno visokih vrednosti T4 in T3. Raven TSH je nizka, odziv na TRH je slab. V šestih mesecih postane 20 % bolnikov evtiroičnih. Če se v tem času hipotiroidizem ne popravi, je potrebno doživljenjsko nadomestno zdravljenje.

Recidivni pooperativni hipertiroidizem je resen zaplet in neuspeh operativnega zdravljenja. Lahko gre za klinični hipertiroidizem pri visokih vrednostih T4 in/ali T3 ter nizkih vrednostih TSH, ali pa za subklinični hipertiroidizem pri normalnih ali visokih vrednostih T4 in/ali T3, ob nizkih vrednostih TSH, s slabim odzivom TSH na TRH. Ustrezno zdravljenje je ablacija

ostanka ščitnice z radioaktivnim jodom. Teh bolnikov ne reoperiramo zaradi trikrat večjega tveganja za okvaro rekurensov in obščitnic.

Sindrom tirotoksičnega viharja, ali krize je redek, življenjsko nevaren zaplet pri hipertiroidizmu. Gre za stanje iztirjene homeostaze zaradi akutne odpovedi kardiovaskularnega aparata, centralnega živčevja, gastrointestinalnega in hepatorenalnega sistema. Nekdaj se je kriza pojavila najpogosteje po operacijah nepripravljenih bolnikov s tirotoksikozo, sedaj, po temeljiti pripravi bolnikov za operacijo, pa po drugih sprožilnih vzrokih. Incidenca pri hospitaliziranih bolnikih je 1 do 2 %, smrtnost pa 28 do 100 %.³³ Tirotoksično krizo lahko sprožijo infekcije (pljučnica, faringitis, sepsa), operacija, jod (kontrastna sredstva, jodna zdravila), hipoglikemija, porod, travma, nasilna in ponovna palpacija ščitnice, emocionalni stres, ukinitve tirostatikov, zdravljenje z ¹³¹I, diabetična ketoacidoza, pljučna tromboembolija, možganska kap in drugo. Cilji zdravljenja so zmanjšanje sinteze in sproščanja hormonov, izničenje periferne učinka cirkulirajočih hormonov, podpora homeostaze in borba proti odpovedi življenjsko pomembnih organskih sistemov ter ugotovitev in zdravljenje vseh sprožilnih dejavnikov. Bolnikom dajemo inhibitorje organifikacije joda (tiamid, metimazol, propiltiouracil), blokatorje beta (propranolol) in jih zdravimo po vseh načelih intenzivne nege.³⁴

Literatura

1. Ureles AL. Thyroidology - Reflections on twentieth-century history. In: Falk SA ed. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990: 1-14.
2. Cady B. History of thyroid and parathyroid surgery. In: Cady B, Rossi RL eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991: 1-4.
3. Kaplan EL. Thyroid and parathyroid: In: Schwartz SI ed. *Principles of surgery*, vol 2. New York: Mc Graw-Hill, 1989: 1613-85.
4. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984, **95**: 14-21.
5. Berlin DD. The recurrent laryngeal nerves in total ablation of the normal thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1935, **60**: 19-26.
6. Armstrong WG, Hinton JW. Multiple divisions of the recurrent laryngeal nerve. *Arch Surg* 1951, **62**: 532-9.
7. Heimann P, Martinson J. Surgical treatment of thyrotoxicosis: results of 272 operations with special reference to preoperative treatment with antithyroid drugs and L-thyroxine. *Br J Surg* 1975, **62**: 683-8.
8. Attie JN, Khafif RA. Preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Am J Surg* 1975, **130**: 399-404.
9. Falk SA. Surgical treatment of hyperthyroidism. In: Falk SA ed. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990: 241-54.
10. Melliére D, Etienne G, Becquemin JP. Operations for hyperthyroidism. *Amer J Surg* 1988, **155**: 395-9.
11. Cusick EL, Krukowski ZH, Matheson NA. Outcome of surgery for Graves' disease re-examined. *Br J Surg* 1987, **74**: 780-3.
12. Reid DJ. Hyperthyroidism and hypothyroidism complicating the treatment of thyrotoxicosis. *Br J Surg* 1987, **74**: 1060-2.
13. Bradley EL, DiGirolamo M, Tarcan Y. Modified subtotal thyroidectomy in the management of Graves' disease. *Surgery* 1980, **87**: 623-9.
14. Olsen WR, Nishiyama RH, Groeber LW. Thyroidectomy for hyperthyroidism. *Arch Surg* 1970, **101**: 175-80.
15. Sugrue DD, Drury MI, Mc Evoy M, Hefferman SJ, O'Malley E. Long term follow up of hyperthyroid patients treated by subtotal thyroidectomy. *Br J Surg* 1983, **70**: 408-11.
16. Jacobs JK, Aland JW, Ballinger JF. Total thyroidectomy. *Ann Surg* 1983, **197**: 542-8.
17. Mountain JC, Stewart GR, Colcock BP. The recurrent laryngeal nerve in thyroid operation. *Surg Gynecol Obstet* 1971, **133**: 978-80.
18. Saxe AW, Spiegel AM, Marx SJ, Brennan MF. Deferred parathyroid autografts with cryopreserved tissue after reoperative parathyroid surgery. *Arch Surg* 1982, **117**: 538-43.
19. Miller JM, Horn RC, Block MA. The autonomous functioning thyroid nodule in the evolution of nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1967, **27**: 1264-74.
20. Hamburger JI, Hamburger SW. Use of needle biopsy data in diagnosis and management of thyroid nodules. In: Cady B, Rossi RL eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Third ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991: 92-117.

21. From GLA, Lawson VG. Solitary thyroid nodule: Concepts in diagnosis and treatment. In: Falk SA ed. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990: 323-41.
22. Tenschler J, Hans Jakob P, Gerber H et al. Pathogenesis of nodular goiter and its implications for surgical management. *Surgery* 1988, **103 (1)**: 87-93.
23. From GLA, Lawson VG. Multinodular goiter. In: Falk SA ed. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990: 343-59.
24. McCall A, Jorosz H, Lawrence AM, Poloyan E. The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters. *Surgery* 1986, **100**: 1128-31.
25. Saunders LE, Rossi RL. Nontoxic multinodular goiter and mediastinal goiter. In: Cady B, Rossi RL eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, Third ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991: 131-8.
26. Lawson W, Biller HF. Management of substernal thyroid disease. In: Falk SA ed. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990: 131-41.
27. Shahian DM. Surgical treatment of intrathoracic goiter. In: Cady B, Rossi RL eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, Third ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991: 215-22.
28. Falk SA. Complications of thyroid surgery, an overview. In: Falk SA ed. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990: 593-8.
29. Behrs OH. *Complications of surgery of the head and neck*. *Surg Clin North Am* 1977, **57**: 823-9.
30. Lore JM, Duck JK, Elias S. Preservation of the laryngeal nerves during total thyroid lobectomy. *Ann Otol* 1977, **86**: 777-8.
31. Kark AE, Kissin MW, Auerbach R, Meihle M. Voice changes after thyroidectomy: role of the external laryngeal nerve. *Br Med J* 1984, **289**: 1412-5.
32. Falk SA. Complications of thyroid surgery, hypocalcemia and hypoparathyroidism, hypocalcitonemia. In: Falk SA ed. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990: 609-20.
33. Wartofsky L. Thyrotoxic storm. In: Ingbar SH, Braverman LE eds. *The thyroid: a fundamental and clinical text*, 5th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1986: 974-81.
34. Peele ME, Wartofsky L. Complications of thyroid surgery, thyrotoxic storm. In: Falk SA ed. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990: 625-30.

Indukcijska kemoterapija pri primarno inoperabilnih diferenciranih karcinomih ščitnice

Induction chemotherapy in primarily inoperable differentiated thyroid carcinomas

Marija Auersperg, Marija Us-Krašovec, Ana Pogačnik, Marko Hočvar, Barbka Novak, Nikola Bešić, Franc Pompe, Damijan Bergant

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišča. Veliki diferencirani tumorji ščitnice, ki niso kirurško odstranljivi brez hude mutilacije, so problem za zdravljenje. Obsevanje zaradi počasnega učinka ni primerno za bolnike, pri katerih tumor stiska sapnik in povzroča dihalno stisko. Rezultati konvencionalne kemoterapije pri diferenciranem raku ščitnice so slabi. Namen študije je bil razviti učinkovito kemoterapijo (osnovano na individualnem preizkušanju delovanja posameznih citostatikov), ki bi privedla do hitrega zmanjšanja tumorja in omogočila njegovo kirurško odstranitev.

Bolniki in metode. Od 1983-93 so avtorji vključili v študijo 26 bolnikov z diferenciranim inoperabilnim rakom ščitnice (18 žensk, 8 moških, starost 32-81 let). Morfološka diagnoza je bila pri 15 bolnikih folikularni, pri 7 papilarni in pri 4 karcinom Hürthlejevih celic. Deset bolnikov je imelo oddaljene zasevke že ob prvem pregledu. Z nizkimi odmerki vinblastina (VLB) 2 mg v 12- ali 24-urni infuziji ali cisplatina (CDP) 10-50 mg/m² so spreminjali celično kinetiko tumorjev, zato da bi dosegli večji učinek kemoterapevtikov. Pred uporabo in zaporedoma v različnih časih po uporabi posameznih kemoterapevtikov so jemali vzorce tumorjev z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Vzorce so uporabljali za sledenje morfoloških sprememb v tumorju pri 26 bolnikih (barvanje po Giemsi) in za sledenje sprememb celične kinetike pri 18 bolnikih (barvanje DNA z DAPI (14,6-diamino-2 fenilindol-2 HCl, SERVA Heidelberg št. 18860) in proteinov s SR-101 (sulforodamin, Serva Heidelberg št. 35985), meritve so delali na pretočnem citometru z živosrebrno žarnico, PAS II, PARTEC). Na osnovi citomorfoloških proučevanj in meritev DNA so izbrali najuspešnejši kemoterapevtik za posameznega bolnika. Kemoterapijo so načrtovali tako, da so uporabili naslednji odmerek kemoterapevtika v času, ki se je zdel po meritvah DNA najugodnejši za posameznega bolnika. V času po VLB ali CDP, ko so ugotavljali kopičenje celic v S ali G₂ + M fazah celičnega ciklusa, so uporabili kemoterapevtik, ki najbolj deluje na te faze. Kemoterapijo so sestavljale 2-3 infuzije VLB 2 mg v 12 ali 24 urah z individualno določenimi presledki. Kadar infuzije VLB niso bile dovolj uspešne, so prešli na bolj agresivno kemoterapijo: kombinacijo CDP in VLB, kombinacijo več kemoterapevtikov ali kombinacijo CDP in VLB z obsevanjem. En bolnik je dobil novantron.

Rezultati. Od 26 bolnikov je pri 24 tumor postal operabilen, 22 bolnikov so operirali, popolna odstranitev tumorja je bila izvedljiva pri 21. Od 26 je živih še 16 bolnikov, umrlo je 8 bolnikov, 2 bolnika sta izgubljena iz kontrole.

Zaključki. Z individualno načrtovano kemoterapijo samo ali v kombinaciji z obsevanjem dosežemo hitro zmanjšanje velikih diferenciranih rakov ščitnice. S tem omogočimo kirurško odstranitev tumorja in dosežemo izboljšano kvaliteto življenja. Čas sledenja bolnikov je še prekratek, da bi lahko ocenili vpliv kombiniranega zdravljenja na preživetje.

Ključne besede: ščitnične novotvorbe, meritve DNA, individualna kemoterapija, citomorfologija

Background: Large inoperable differentiated thyroid carcinomas represent a therapeutic challenge. Because of its relatively slow effect irradiation is not suitable for tumours which compress the trachea and cause respiratory distress. Results of conventional chemotherapy are poor. The aim of the study was to develop an effective chemotherapy (based on individual testing of drug efficacy) which could reduce the tumour rapidly and thus render it operable.

Patients and methods: From 1983 to 1993 26 patients (18 female, 8 male, age 32-81 years) with inoperable differentiated thyroid carcinomas were included in the study. Morphological diagnosis was follicular carcinoma in 15, papillary in 7 and Hürthle cell carcinoma in 4 patients. Of 26 patients 10 had distant metastases on first admission. Low doses of vinblastine (VLB) 2 mg in 12- or 24-hour infusion or cisplatinum (CDP) 10-50 mg/m² were used for perturbation of cellular kinetics of the tumour. Fine needle aspiration biopsies of tumours before and sequentially after application of a chemotherapeutic drug made possible evaluation of drug efficacy. Aspiration biopsy specimens were used for cytomorphological studies (Giemsa stained) in 26 patients and with DAPI

(14,6-diamino-2 phenylindol-2 HCL, SERVA Heidelberg No 18860) and SR 101 stain (sulphorhodamin, Serva Heidelberg No 35985), for flow-cytometric measurements of DNA and protein in 18 patients. Measurements were performed with a mercury lamp flow-cytometer PAS II, PARTEC. Chemotherapy was planned individually, based on DNA measurements and cytomorphological changes in tumors. After an accumulation of cells in S, G₂ + M phases has been achieved with VLB or CDP the second application of a chemotherapeutic drug, particularly effective for cells in S, G₂ and M phases, was applied. Chemotherapy was started with the least aggressive regimen i.e. a sequence of 2-3 VLB infusions with individual intervals. If this regimen was ineffective, a combination of CDP and VLB or a multidrug combination, combination of CDP and/or VLB with irradiation was used. One patient received novantron.

Results: Out of 26 patients 24 were rendered operable. One patient refused surgery and one had general contraindications for it. Out of 22 operated patients 21 had radical surgery. Out of 26 patients, 16 are alive, 8 dead and two lost to follow-up.

Conclusions: Individually planned chemotherapy alone or combined with irradiation seems to be a promising tool for rapid reduction of large differentiated carcinomas rendering them operable. Local control of the primary tumour obtained by combined treatment improved the quality of life whereas the evaluation of the impact on survival requires longer follow-up.

Key words: thyroid neoplasms, DNA measurements, individual chemotherapy, cytomorphology

Uvod

Kirurški poseg je nedvomno temeljni in prvi način zdravljenja pri diferenciranih karcinomihi ščitnice.¹ Pri bolnikih, pri katerih tumorja z operacijo ni mogoče povsem odstraniti, ker zajema tkiva izven ščitnice, je indicirano pooperativno zdravljenje z J 131 in/ali zunanji obsevanjem, ki izboljša preživetje in zniža odstotek ponovitev tumorja na vratu.^{2, 3} Manj jasen je učinek obsevanja pri velikih neodstranljivih tumorjih. Pri teh je potreben visok odmerek sevanja 5000-6500 cGy, kar je pogosto težko izvedljivo.² Pri večini bolnikov se je pri takem obsevanju tumor nekoliko zmanjšal, pri tretjini bolnikov pa je tumor povsem izginil.² Problem in izziv za zdravljenje predstavljajo bolniki z velikimi tumorji, ki stiskajo dihalna pota in povzročajo dihalno stisko. Za take bolnike obsevanje samo ni primeren način, ker je učinek obsevanja prepočasen. Kemoterapija je dala pri raku ščitnice slabe rezultate, saj so pri skupinah, ki vključujejo vse vrste ščitničnega raka, opisani dobri učinki le pri približno tretjini bolnikov.^{4, 5} Izkušnje s kemoterapijo pri diferenciranem raku ščitnice so pičle, večinoma omejene na poročila o posameznih primerih.⁶ V naši

prejšnji študiji je individualno sledenje uspešnosti posameznih kemoterapevtikov s citomorfologijo in meritvami DNA omogočilo razvoj kemoterapije za anaplastične in metastatske diferencirane karcinome.⁷⁻¹⁰ Namen sedanje študije je bil razviti učinkovito kemoterapijo za inoperabilne diferencirane oblike raka ščitnice, ki bi povzročila hitro zmanjšanje tumorja in s tem omogočila njegovo kirurško odstranitev.

Bolniki in metode

Od 1983-93 smo vključili v študijo 26 bolnikov (18 žensk, 8 moških, starost 32-81 let). Morfološka diagnoza je bila folikularni rak pri 15, papilarni pri 7 in pri 4 bolnikih karcinom Huertlovih celic. Pri 22 bolnikih smo opredelili tumor citološko in histološko, pri 4 pa samo citološko. Deset bolnikov je imelo oddaljene metastaze (pljučne 6, kostne 2, pljučne in kostne eden, metastazi v nadledvičnicah eden). Velikost tumorja je bila v vseh primerih opredeljena kot T4 po TNM sistemu.¹¹ Z nizkimi odmerki vinblastina (VLB) 2 mg v 12- ali 24-urni infuziji ali cisplatinuma (CDP) 10-50 mg/m² smo želeli spreminjati celično kinetiko tumorjev z namenom, da bi dosegli večji učinek naslednjih kemoterapevtikov. Pred uporabo in zaporedoma v različnih časih po uporabi posameznih kemoterapevtikov smo jemali vzorce tumorjev z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Vzorce so uporabljali za sledenje morfoloških sprememb v tumorju (barvanje po Giemsi) pri

Raziskavo je financiralo Ministrstvo za znanost in tehnologijo, št. pogodbe C3-0563-302

26 bolnikih in za meritve DNA pri 18 bolnikih. Od 1988 dalje delamo meritve DNA na pretočnem citometru. Metodo za pripravo vzorcev aspiracijske biopsije za meritve DNA in proteinov na pretočnem citofotometru smo opisali že prej (9, 10). Pri citološki preiskavi vzorcev po kemoterapiji smo zasledovali spremembe v sestavi vzorca in spremembe na tumorskih celicah. Z meritvami DNA smo sledili spremembe v razporeditvi DNA, kot npr. spremenjeno število celic v S ali $G_2 + M$ fazah, izginotje posameznih sojev celic in pojav celičnega drobirja. Na osnovi citomorfoloških proučevanj in meritev DNA smo izbrali najuspešnejše zdravilo za posameznega bolnika. Kemoterapijo smo načrtovali tako, da smo uporabili naslednji odmerki kemoterapevtika v času, ki se je zdel po meritvah DNA najugodnejši glede na kopičenje celic v S in $G_2 + M$ fazah. Kemoterapijo so sestavljale 2-3 infuzije VLB 2 mg v 12 ali 24 urah z individualno določenimi presledki (10 bolnikov). Kadar infuzije VLB niso bile dovolj uspešne, smo prešli na bolj agresivno kemoterapijo: kombinacijo CDP in VLB (2 bolnika), kombinacijo več kemoterapevtikov (7 bolnikov) ali kombinacijo z obsevanjem (6 bolnikov). V kombinirani kemoterapiji smo uporabljali poleg CDP in VLB še adriamycin, methotrexat, bleomycin in 5-fluorouracil. Novantron je dobil en bolnik. Kemoterapijo s CDP in VLB smo kombinirali z zunanjim obsevanjem pred operacijo v 4 primerih in VLB z obsevanjem v 2 primerih.

Rezultati

Zmanjšanje tumorja za več kot 50% smo dosegli pri 8/10 bolnikov, ki so dobili samo VLB, pri obeh bolnikih, ki sta dobila CDP in VLB, pri 3/7 bolnikov, ki so dobili več kemoterapevtikov ter pri vseh 6 bolnikih, ki smo jih zdravili s kombinacijo kemoterapije in predoperativnega obsevanja. Pri bolnici, zdravljeni z novantronom, se je tumor zmanjšal manj kot 50%. Od 26 bolnikov je pri 24 tumor postal operabilen, 22 bolnikov smo operirali. Popolna odstranitev tumorja je bila izvedljiva pri 21 bolnikih, pri enem tumor ni bil odstranljiv, ena bolnica je odklonila operacijo, splošne kontraindikacije so onemogočile operacijo v enem primeru. Bol-

nike smo operirali od 4-35 dni po kemoterapiji. Od 26 je živih še 16 bolnikov, 8 bolnikov je umrlo; eden od teh je umrl brez tumorja zaradi srčne odpovedi eno leto po zdravljenju, 6 bolnikov je umrlo zaradi oddaljenih metastaz brez tumorja na vratu 18-44 mesecev po zdravljenju, samo dva bolnika sta umrla zaradi oddaljenih zasevkov ter ponovitve tumorja na vratu 24 in 77 mesecev po začetku zdravljenja. Dva bolnika sta izgubljena iz sledenja 2 in 4 leta po zdravljenju. Od 16 živih bolnikov je brez tumorja 7 bolnikov, oddaljene zasevke ima 7 bolnikov, ostanek primarnega tumorja ima en bolnik ter ostanek primarnega tumorja in oddaljenih metastaz ena bolnica. Mediano preživetje umrlih bolnikov je 44 mesecev, mediana doba opazovanja živih 25 mesecev. Zapleti kemoterapije in kombiniranega zdravljenja: pri dveh bolnikih je bila potrebna en dan po operaciji začasna traheostoma zaradi edema tkiv pri enem, ter zaradi edema in krvavitve pri drugem bolniku. V enem primeru smo opazili po kombiniranem zdravljenju fibrozo tkiv na vratu.

Rezultati meritev DNA: pri 1/18 bolnikov zaradi pičlega, tehnično neprimerne vzorca, meritve niso uspele, v enem primeru se je tumor že po enem krogu kemoterapije toliko zmanjšal, da smo ga pri aspiracijski biopsiji zgrešili. Najbolj izrazite spremembe v DNA smo opazili pri 7 bolnikih, pri katerih je bilo tudi klinično vidno zmanjšanje tumorja več kot 50% že v prvem tednu po kemoterapiji. Citološko ocenjevanje učinka kemoterapije je bilo pri diferenciranih tumorjih ščitnice mnogo težje kot pri skvamoznih karcinomih, pri katerih smo to tehniko uporabljali v preteklih študijah. Spremembe na tumorskih celicah so bile diskretne in so se včasih pojavljale šele po več krogih kemoterapije. Samo pri 10/26 bolnikov so bile opazne citološke spremembe že po prvi kemoterapiji. Včasih je samo večja razpršenost celic v primerjavi z izhodnim vzorcem sovpadala s klinično izmerljivim zmanjšanjem tumorja. Število primerov, ki smo jih proučevali citomorfološko in z meritvami DNA, je še premajhno za dokončne zaključke o vrednosti teh metod za spremljanje sprememb po kemoterapiji pri diferenciranem karcinomu ščitnice.

Razpravljanje

Obsežni, kirurško neodstranljivi, diferencirani tumorji ščitnice so velik problem za zdravljenje.

Zaradi obraščanja in stiskanja sapnika pogosto povzročajo dihalno stisko in akutno ogrožajo življenje bolnika. Nekateri avtorji priporočajo za take primere zelo agresivno, mutilantno zdravljenje z odstranitvijo sapnika, po potrebi tudi dela požiralnika ter takojšnjo rekonstrukcijo teh poti.¹² Drugi priporočajo ohranitev pomembnih struktur, če je le mogoče, in priporočajo odstranitev sapnika samo, če tumor vrašča v njegovo svetlino.¹³ Odločitev o najprimernejšem zdravljenju je toliko težavnejša, ker najdemo velike tumorje, ki preraščajo meje ščitnice, večinoma pri starejših bolnikih, za katere predstavlja mutilanten kirurški poseg pogosto nesprejemljivo tveganje. Diferencirani rak ščitnice tudi ni enotna bolezen z enotnim tveganjem. Že 1983 leta je Sakamoto priporočal delitev diferenciranih karcinomov na dobro in slabo diferencirane. Dokazal je, da je 5-letno preživetje pri bolnikih s slabo diferenciranimi karcinomi statistično značilno slabše kot pri bolnikih z dobro diferenciranimi karcinomi (65 % v primerjavi s 95 %). Nihče od bolnikov s slabo diferenciranim karcinomom ni preživel več kot 13 let po operaciji.¹⁴ V novejšem času so objavili rezultate ocenjevanja dejavnikov tveganja pri diferenciranem karcinomu z multivariatno analizo^{15, 16} in ugotovili, da so prognozično neugodni dejavniki starost, preraščanje tumorja preko meja ščitnice, velikost tumorja več kot 5 cm, oddaljeni zasevki in slabša diferenciacija tumorja.^{15, 16} Tudi Breaux in sod. ugotavljajo povezavo med slabo diferenciranimi tumorji in slabo prognozo. V njihovi seriji je le eden od 13 bolnikov s slabo diferenciranim karcinomom preživel 5 let. Zato tudi odsvetujejo mutilantne operacije pri bolnikih z anaplastičnim karcinomom ščitnice.¹³ Glede na to, da ni ostrih razmejitev med slabo diferenciranim karcinomom in anaplastičnim karcinomom in da vsebujejo karcinomi, ki so še diferencirani, pogosto predele, ki so anaplastični, je tudi odločitev za mutilantno operacijo težka. Po našem mnenju je treba ločiti med tehnično in

smiselno operabilnostjo. Tehnično je tudi lokalno razširjeni, slabo diferencirani rak odstranljiv, vprašanje pa je, če je to smiselno, ker se lahko hitro pojavijo oddaljeni zasevki, ki povzročijo bolnikovo smrt. Po rezultatih naše študije predstavlja individualno načrtovana predoperativna kemoterapija ali kombinacija kemoterapije in obsevanja dobro rešitev. V naši skupini so imeli vsi, razen dveh bolnikov, slabo diferencirane tumorje, pri dveh smo v tumorjih odkrili celo anaplastične predele. Samo ena bolnica je bila mlajša od 50 let, vsi bolniki pa so imeli tumorje, večje od 5 cm, ki so preraščali meje ščitnice. Kljub tem izredno neugodnim dejavnikom tveganja so zgodnji rezultati zdravljenja dobri. Stanje brez tumorja na vratu smo dosegli pri 24/26 bolnikov. Tumor v ščitnici je bil vzrok smrti le v enem primeru. Vzpodbudno je že to, da smo dosegli stanje brez tumorja na vratu brez mutilantnih operacij. Vpliv kemoterapije na preživetje zaradi relativno kratke dobe sledenja bolnikov še ni jasen. Po primerjavi z rezultati skupine iz bolnice M.D.Anderson v Houstonu lahko domnevamo, da bomo s predoperativno kemoterapijo in kombinacijo kemoterapije in obsevanja podaljšali preživetje bolnikov, saj je 6 od 12 naših bolnikov, ki jih sledimo več kot 5 let, preživel 5 let ali več, v skupini, zdravljeni v M.D. Anderson, pa le eden od 13. Biologija tumorjev je lahko v različnih geografskih legah različna. Težko je tudi primerjati velikost in razširjenost tumorja v različnih skupinah bolnikov, zato bo potrebna analiza rezultatov primerljivih bolnikov, ki so bili zdravljeni na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, predno smo pričeli uporabljati kemoterapijo. Za tako primerjavo pa potrebujemo večjo skupino bolnikov in daljšo dobo sledenja.

Zaključki

Individualno načrtovana kemoterapija na osnovi meritev DNA in citomorfoloških analiz tumorja je učinkovita pri lokalno napredovalem, inoperabilnem, diferenciranem karcinomu ščitnice. S kemoterapijo samo ali v kombinaciji z obsevanjem večinoma zmanjšamo tumor tako, da ga lahko odstranimo z nemutilantno opera-

cijo. Vpliv kemoterapije in kombiniranega zdravljenja na preživetje zaradi kratke dobe sledenja še ni jasen.

Literatura

- Strong EW. Evaluation and surgical treatment of papillary and follicular carcinoma in thyroid disease. In: Falk SA ed. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990: 369-79.
- Simpson WJ. Radioiodine and radiotherapy in the management of thyroid cancers. *Otolaryngol Clin N Amer* 1990; **23**: 509-21.
- Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985; **55**: 2062-71.
- Gottlieb JA, Hill CS, Ibanez ML, Clark RL. Chemotherapy of thyroid cancer: an evaluation of experience with 37 patients. *Cancer* 1972; **30**: 848-53.
- Shimaoka K, Schoenfeld DA, Dewys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; **56**: 2155-60.
- Tallroth-Ekman E, Lundell G, Tennvall J, Wallin G. Chemotherapy and multimodality treatment in thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin N Amer* 1990; **23**: 523-7.
- Auersperg M, Zorc-Pleskovič R, Us-Krašovec M, Vraspir-Porenta O. DNA measurements and cytomorphology - a basis for planning chemotherapy in anaplastic giant-cell carcinoma of the thyroid. *Radiol Jugosl* 1987; **21**: 47-53.
- Auersperg M, Zorc R, Us-Krašovec M, Pogačnik A, Petrič G, Porenta-Vraspir O. Chemotherapy for Hurtle cell carcinoma based on sequential DNA measurements. *Radiol Jugosl* 1988; **22**: 269-75.
- Auersperg M, Us-Krašovec M, Petrič G, Pogačnik A, Bešić N. Results of combined modality treatment in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Wien Klin Wochenschr* 1990; **102**: 267-70.
- Auersperg M, Us-Krašovec M, Bešić N, Pogačnik A, Stanič K, Jezeršek B. Flow-cytophotometric DNA measurements for monitoring and planning chemotherapy in anaplastic thyroid carcinoma (v tisku).
- UICC: *TNM classification of malignant tumours*. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1987.
- Lawson VG. Management of thyroid disorders involving the airway. In: Falk SA ed. *Thyroid disease: Endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990: 369-79.
- Breaux EP, Guillaumondegui OM. Treatment of locally invasive carcinoma of the thyroid: how radical? *Am J Surg* 1980; **140**: 514-7.
- Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer* 1983; **52**: 1849-55.
- Mueller-Gaertner H-W, Tomic Brzac H, Rehpenning W. Prognostic indices for tumor relapse and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1991; **67**: 1903-11.
- Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; **104**: 947-53.

Uporaba meritev DNA na pretočnem citometru za načrtovanje kemoterapije pri diferenciranem karcinomu ščitnice

Flow cytometric DNA measurements for planning chemotherapy in differentiated thyroid cancer

Marija Auersperg, Marija Us-Krašovec, Ana Pogačnik, Karmen Stanič, Marko Hočevar, Barbara Jezeršek

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišča. Rezultati standardne kemoterapije pri diferenciranem ščitničnem karcinomu so slabi. Namen sedanje študije je bil preizkusiti, ali bi spremljanje učinka kemoterapevtikov s pomočjo meritev DNA na pretočnem citometru in citomorfoloških sprememb v tumorju omogočilo sprotno ugotavljanje učinkovitosti in individualno načrtovanje kemoterapije pri diferenciranem karcinomu ščitnice.

Bolniki in metode. Pri 18 bolnikih (12 žensk, 6 moških, starost 32-81 let) z lokalno inoperabilnimi karcinomi (9 folikularnih, 5 papilarnih, 4 karcinomi Hürthlejevih celic) so delali avtorji aspiracijske biopsije tumorja s tanko iglo (AB) pred uporabo in zaporedoma po uporabi posameznega kemoterapevtika. Vzorci so barvali po Giemsi za citomorfološko preiskavo ter z DAPI (14,6-diamino-2 fenilindol-2 HCl, SERVA Heidelberg št. 18860) in s Sr 101 (sulforodamin, Serva Heidelberg št. 35985) za meritve DNA in proteinov na pretočnem citofotometru (PAS II PARTEC). Pri 16 od 18 bolnikov so bili vzorci AB primerni za oceno. Skupno so sledili učinek kemoterapije v 62 ciklikih kemoterapije (3,4 na bolnika). Največ so proučevali delovanje vinblastina (VLB) v majhnih odmerkih in dolgih infuzijah (2 mg v 12 - ali 24- urni infuziji), skupno v 36 ciklikih pri 13 bolnikih. Učinek novantrona so merili v 8, adriamycina v 6, cisplatinuma (CDP) v dveh, kombinacijo CDP in VLB v 4 in VLB inlali CDP z obsevanjem v 6 ciklikih.

Rezultati. Po uporabi kemoterapevtikov so opažali različne spremembe v razporeditvi DNA. Odgovor tumorja na kemoterapevtike je bil individualen glede na intenzivnost in čas, ko so se pojavile spremembe v histogramih DNA. Spremembe v histogramih DNA so opazili pri vseh 16 bolnikih z ustreznimi vzorci, intenziteta sprememb je bila različna, največja pri bolnikih, pri katerih se je tumor zmanjšal hitro. Glede na spremembe v histogramih DNA so razvili učinkovito kemoterapijo z dvema do tremi infuzijami VLB z individualno določenimi presledki. Taka kemoterapija je bila učinkovita, saj je zmanjšala tumor za več kot 50% pri 9 od 13 bolnikov, ki so dobivali samo VLB. Z drugimi kemoterapevtiki je še premalo izkušenj za zaključke. Izrazite morfološke spremembe tumorskih celic so se pojavile kasno, po ponovnih krogih kemoterapije, ko je bil že tudi viden klinični regres. Avtorji opisujejo primer individualnega načrtovanja kemoterapije.

Zaključki. Meritve DNA na pretočnem citometru so omogočale ugotavljanje sprememb v razporeditvi DNA kot odraz učinkovitosti citostatika, preden so bile opazne klinične spremembe. Omogočile so tudi smiselno načrtovanje presledkov pri dajanju citostatikov. Citološke preiskave so bile pomembne za pravilno razlago meritev DNA in manj pomembne za načrtovanje kemoterapije. Za presojo o pomenu citoloških sprememb bo potrebno še več izkušenj.

Ključne besede: ščitnične neoplazme, meritve DNA, citologija, individualno planiranje, kemoterapija

Background: Results of standard chemotherapy in differentiated thyroid carcinomas are poor. The aim of the study was to explore whether flow cytometric DNA measurements and cytology could be used for monitoring and planning of individualized chemotherapy for differentiated thyroid carcinomas.

Patients and methods: In 18 patients (12 female, 6 male, age 32-81 years) with inoperable differentiated carcinomas (follicular 9, papillary 5, Hürthle cell 4) fine-needle aspiration biopsies of tumours were performed before and sequentially after application of chemotherapeutic drugs. Specimens were Giemsa stained for morphological studies and stained with DAPI (14,6-diamino-2 phenylindol-2 HCL, SERVA Heidelberg No 18860) and SR 101 (sulphorhodamin, Serva Heidelberg No 35985) for flow cytometric measurements of DNA and protein (mercury lamp flow cytometer PAS II, PARTEC). Representative specimens were obtained in 16 out of 18 patients. Altogether 62 cycles of chemotherapy were monitored (3,4 per patient). The most extensively studied drug was vinblastine (VLB) in low doses and long infusions (2 mg in 12- or 24- hour infusions). In 13 patients 36 cycles of treatment

with VLB were monitored. The effect of novantron was monitored in 8, that of adriamycin in 6, of cisplatin (CDP) in 2, of a combination of CDP and VLB in 4, and of VLB and/or CDP with irradiation in 6 cycles.

Results: After chemotherapy various changes in the distribution of DNA were observed. The response of tumours to chemotherapy was individual according to intensity and time of appearance of changes in the DNA histograms. Changes in the DNA histograms were found in all 16 patients with representative samples and were most intensive in tumours which after chemotherapy regressed rapidly. On the basis of DNA measurements after VLB an effective chemotherapy with a sequence of 2-3 VLB infusions with individual intervals was developed. In 9 out of 13 patients treated with VLB tumours regressed more than 50%. With other chemotherapeutic drugs experience is still limited. Cytologically pronounced degenerative changes in malignant cells became evident only after repeated cycles of chemotherapy. An example of individual planning of chemotherapy is presented.

Conclusions: Flow-cytometric DNA measurements show changes in DNA distribution pattern early, before the clinical effect of chemotherapy is visible. DNA measurements make possible individual planning of chemotherapy. Cytomorphological evaluation of samples is helpful for correct interpretation of DNA histograms but is less important for individual planning of chemotherapy. For definitive evaluation of the role of cytology and DNA measurements for planning treatment further studies are necessary.

Key words: thyroid neoplasms, DNA flow cytometry, cytology, individual planning, chemotherapy

Uvod

Standardno kemoterapijo pri karcinomih načrtujejo tako, da prej preizkusijo učinek posameznih kemoterapevtikov na poskusnih tumorjih^{1, 2} in v kontroliranih kliničnih poskusih. Ne upoštevajo pa individualne občutljivosti tumorja niti medsebojnega vpliva posameznih kemoterapevtikov, ki bi si lahko delovali nasprotujoče. Za oceno učinka kemoterapevtika pri posameznem tumorju bi lahko uporabili citološko preiskavo tumorskih celic pred kemoterapijo in po njej, kar je opisala M. Us-Krašovec že leta 1967³ in njena skupina ponovno leta 1969.⁴ V svetu so enako metodo opisali šele v najnovejšem času.⁵ Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo metodo zgodnjega ugotavljanja učinkov kemoterapije s pomočjo citološke preiskave uspešno uporabljali za razvoj kemoterapevtskih shem pri različnih tumorjih.⁶⁻⁸ Meritve DNA dajejo dodatno možnost za oceno učinka kemoterapije. To metodo so uporabljali na človeških tumorjih, ki so jih presadili na živali.⁹ Poročila o uporabi meritev DNA za sledenje kemoterapije pri bolnikih so redka.¹⁰⁻¹⁵ Avtorji so večinoma ugotavljali le končni učinek kemoterapije, niso pa uporabljali rezultatov meritev za smi-

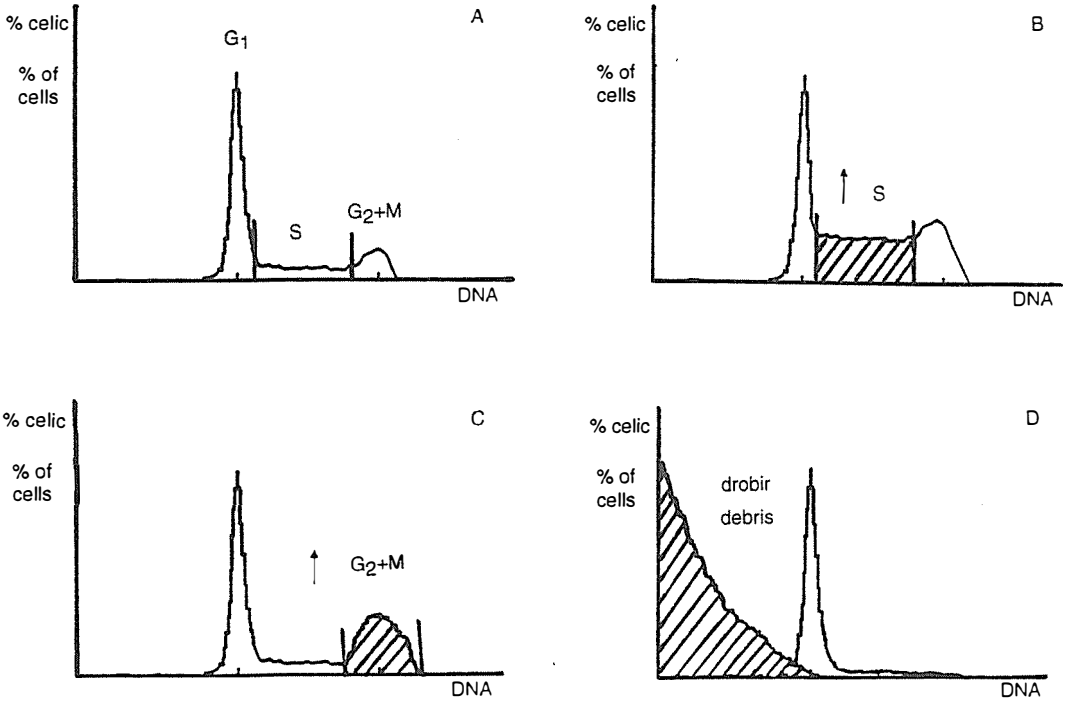
selno planiranje kemoterapije pri posameznih bolnikih.^{10-12, 15} Na Onkološkem inštitutu smo v prejšnji študiji uporabljali meritve DNA na pretočnem citometru in citologijo za individualno načrtovanje kemoterapije pri anaplastičnem karcinomu ščitnice.¹³ Namen sedanje študije je preizkusiti uporabnost meritev DNA in citologije za individualno načrtovanje kemoterapije pri diferenciranem karcinomu ščitnice.

Bolniki in metode

Pri 18 bolnikih (12 žensk, 6 moških, starost 32-81 let) z diferenciranim, inoperabilnim karcinomom ščitnice (folikularni karcinom pri 9, papilarni pri 5 in karcinom Hürthlejevih celic pri 4 bolnikih) smo delali aspiracijske biopsije tumorjev s tanko iglo (AB) pred uporabo in zapored po uporabi posameznega kemoterapevtika. Polovico vsakega vzorca smo pobarvali po Giemsi za citomorfološko preiskavo, polovico vzorca pa pripravili za meritve DNA in proteinov na pretočnem citometru. Za barvanje DNA smo uporabljali DAPI (14,6-diamino-2 fenilindol-2 HCl, SERVA Heidelberg št. 18860) in za proteine Sr 101 (sulforodamin, Serva Heidelberg št. 35985). Metodo smo opisali že prej.^{13, 16, 17} Meritve smo delali na pretočnem citometru z živosrebrno žarnico (PAS II. – PARTEC). V histogramih smo sledili spremembe v razporeditvi DNA, npr. spremenjeno število celic v fazah S ali G₂ + M, izginotje posameznih sojev celic in pojav celičnega dro-

Raziskavo je financiralo Ministrstvo za znanost in tehnologijo, št. C3-0563-302

Naslov avtorice: Prof. dr. Marija Auersperg, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61105 Ljubljana, Slovenija.



Slika 1. Shematski prikaz sprememb v razporeditvi DNA, ki lahko nastanejo pod vplivom kemoterapije: A - normalna razporeditev DNA, B - pretežno relativno povečanje števila celic v fazi S, C - relativno povečanje števila celic v fazah $G_2 + M$, D - pojav celičnega drobirja (levo od vrha, ki predstavlja celice v fazi G_1).

Figure 1. Schematic representation of possible changes in DNA histograms after chemotherapy.

A - normal distribution of DNA

B - predominant relative increase of cells in S phase

C - relative increase of cells in $G_2 + M$ phases

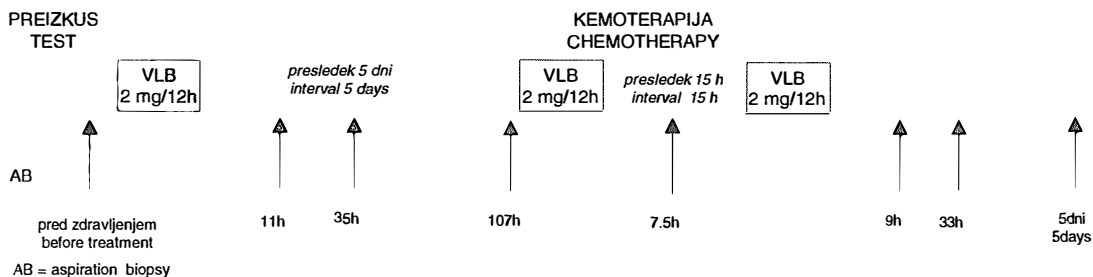
D - appearance of debris (left to the peak representing cells in G_1 phase).

birja. Pri citološki preiskavi vzorcev po kemoterapiji smo sledili spremembe v sestavi vzorcev in spremembe na tumorskih celicah. Na podlagi citomorfoloških analiz in meritev DNA smo izbrali najučinkovitejše zdravilo za posameznega bolnika. Rezultate meritev DNA smo uporabljali tudi za načrtovanje kemoterapije; tako smo naslednji odmerek kemoterapevtika, ki je posebej učinkovit za faze S in $G_2 + M$, dali v času, ko smo pri posameznem bolniku ugotovili kopičenje celic v teh fazah. Slika 1 shematsko prikazuje spremembe v razporeditvi DNA, ki jih lahko povzročijo kemoterapevtiki.

Primer za preizkus načrtovanja kemoterapije je prikazan na sliki 2, slika 3 pa prikazuje meritve DNA po VLB pri bolniku s papilarnim karcinomom v istih časih, kot jih prikazuje slika 2. Skupno smo sledili učinek kemoterapevtikov v 62 ciklikih kemoterapije (3,4 na bolnika). Največ meritev smo opravili po infuzijah VLB (2 mg v 12- ali 24-urni infuziji ali zaporedje 2-3 infuzij VLB). Skupno smo merili 36 ciklov učinka VLB. Delovanje novantrona (6 in 12 mg/m^2) smo sledili v 8 ciklikih, adriamycina v 6, CDP 10 ali 50 mg/m^2 v dveh, kombinacijo CDP in VLB v 4 ter VLB in/ali CDP z obsevanjem v 6 ciklikih.

Rezultati

Z meritvami DNA smo pri vseh 13 bolnikih, ki so dobili VLB, opazili spremembe v razporeditvi DNA. Sprva so se celice kopičile v fazah S ali $G_2 + M$, te so kasneje izginile, pojavil pa se je celični drobir. Intenzivnost sprememb in čas po dajanju VLB, ko smo jih prvič ugotavljali, je bil različen pri različnih bolnikih. Intenzivnost in dolžina trajanja sprememb v histogramih



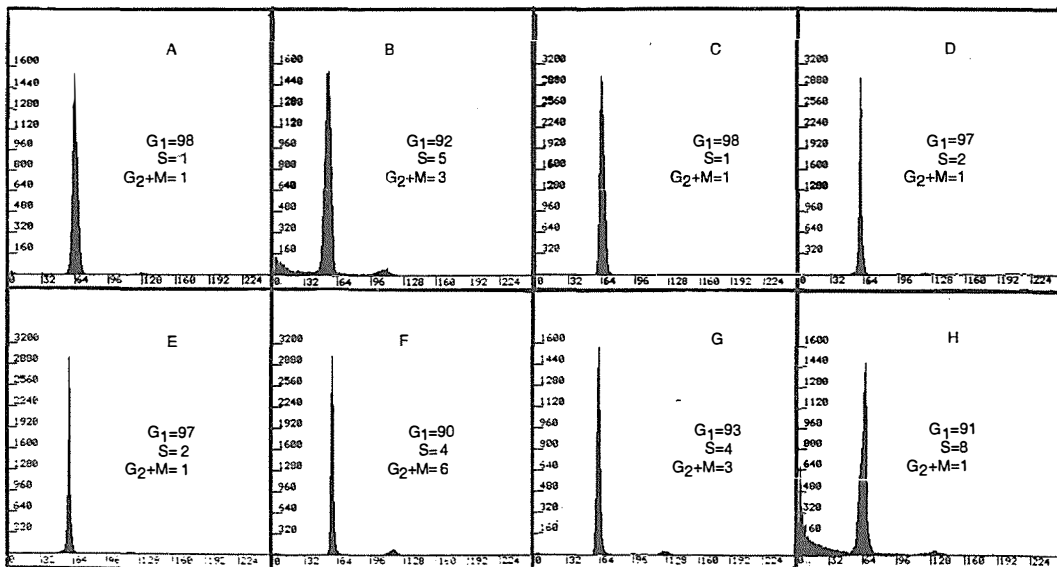
Slika 2. Shema preizkusa o učinku vinblastina (VLB) in kemoterapije z VLB, ki smo jo načrtovali po rezultatih meritev DNA, dobljenih v preizkusu in prikazanih v sliki 3. Puščice označujejo ure aspiracijskih biopsij (AB) tumorja. Meritve DNA v preizkusu so pokazale kopičenje celic v fazah S, G₂ + M 11 ur po prvem VLB (slika 3B). V meritvah 7,5 ur po drugem dajanju VLB (slika 3E) še ni bilo videti sprememb, zato smo prvotno načrtovani presledek 11 ur med 2. in 3. odmerkom VLB podaljšali na arbitrarno določenih 15 ur.

Figure 2. Schedule for testing effect of vinblastine and schedule of chemotherapy based on results of DNA measurements obtained in the test and shown in fig. 3. Schedule was planned for a patient with papillary thyroid carcinoma. Hours of aspiration biopsies are marked by arrows. DNA measurements in the test showed an accumulation of cells in S, G₂ + M phases only 11^h after 1st VLB (fig 3B). Because 7,5^h after 2nd VLB the histogram was still unchanged (fig 3E), the interval of 11^h between 2nd and 3rd VLB infusions planned according to the test was prolonged arbitrarily to 15^h.

DNA je naraščala pri istem bolniku po naslednjih infuzijah VLB. Najintenzivnejše so bile spremembe pri tistih 4 od 13 bolnikov, pri katerih se je tumor zmanjšal za več kot 50% zelo hitro, že prvi teden po VLB. Spremembe v histogramih DNA so se pojavile prej kot klinični efekt. Citološko smo lahko, zaradi neprimernih vzorcev, ocenili učinek VLB le pri 11 od 13 bolnikov. Spremembe so bile ali neznatno povečanje celic ali samo večja razpršenost celic. Te spremembe so bile, razen pri 4 bolnikih, pri katerih se je tumor zelo hitro zmanjšal, tako neznatne, da so jih celo zelo izkušeni citologi opazili šele po ponovnem pregledu citoloških vzorcev ob primerjavi s histogrami DNA in s kasneje znanim kliničnim učinkom VLB. Citološke spremembe so postale izrazitejše v nadaljnjih ciklikih kemoterapije. Opazno je bilo povečanje celic, različne degenerativne spremembe ter celični razpad. Klinično se je po kemoterapiji z VLB pri 9 od 13 bolnikov tumor zmanjšal za več kot 50%. Trajanja učinka kemoterapije ne moremo zasledovati, ker smo bolnike po zmanjšanju tumorja ali operirali (10 bolnikov) ali obsevali (3 bolnike). Po novantronu (8 bolnikov) smo opazili razpad, celice v fazah S, G₂ + M pa so izginile. Po drugih citostatikih je izkušenj še premalo za zaključke.

Razpravljanje

Rezultati standardne, empirično sestavljene kemoterapije pri karcinomih ščitnice so slabi. Večinoma navajajo med 6% in približno 30% odgovora na visoke doze citostatikov.^{18, 19} Najboljše rezultate je opisal De Besi - to je dober odgovor na velike odmerke CDP, adriamycina in bleomycina pri 9 od 21 bolnikov. Vse opisane standardne kemoterapije so spremljali znatni toksični sopojavi.¹⁸⁻²⁰ Zato taka kemoterapija ni primerna za starejše bolnike z velikimi tumorji. Pri teh uporaba velikih odmerkov CDP zaradi potrebne hiperhidracije ni izvedljiva. Glede na naše izkušnje z uporabo učinkovitih, malo toksičnih infuzij VLB pri drugih tumorjih^{6, 8} smo uporabili VLB tudi pri diferenciranih karcinomih ščitnice. Preizkusili smo, ali je možno ugotavljati spremembe v tumorju po kemoterapiji z meritvami DNA in citologijo. Izkazalo se je, da so meritve DNA s pretočnim citometrom zelo občutljiva metoda, ki je pokazala spremembe v razporeditvi DNA pri vseh bolnikih, ki so dobili VLB - tistih, pri katerih se je tumor zmanjšal za več kot 50%, in tistih, pri katerih se je zmanjšal za manj kot 50%. Enake izkušnje z občutljivostjo meritev DNA po kemoterapiji je opisal že Vindelov pri bolnikih s pljučnim karcinomom.¹¹ Vprašanje je,



Slika 3. Histogrami razporeditve DNA v vzorcih aspiracijskih biopsij papilarnega karcinoma pred uporabo VLB in po njej. V izhodni meritvi pred VLB (A) je le 2% celic v fazah S in G_2+M . V preizkusu je najizrazitejše povečanje faz S in G_2+M 11 ur po odmerku VLB (B); 35 ur (C) in 107 ur (D) po prvem in 7,5 ur po drugem VLB (E) je razporeditev DNA podobna izhodni meritvi. Po tretji infuziji VLB so faze S in G_2+M zvišane 9 ur (F), 33 ur (G) in 5 dni po dajanju VLB (H), kjer je videti tudi celični drobir.

Figure 3. DNA distribution patterns in aspiration biopsy samples of a papillary thyroid carcinoma before and after VLB. In baseline measurement before VLB there were only 2% of cells in S, G_2+M phases (A). In the test the greatest increase in S, G_2+M phases was obtained 11^h after VLB (B); 35^h (C) and 107^h after 1st VLB (D) and 7,5^h after 2nd VLB, the DNA histograms were similar to baseline measurement (A). After 3rd VLB infusion S, G_2+M phases were increased 9^h (F), 33^h (G) and 5 days (H) after VLB, where also debris became apparent.

kako intenzivne morajo biti spremembe v histogramu DNA, da bi lahko z njimi napovedali kasnejši dober klinični učinek. Zaradi premalo izkušenj pri nas in v svetu odgovora na to vprašanje še ne vemo. Citološko zasledovanje kemoterapije je bilo pri diferenciranih karcinomih ščitnice mnogo težje kot pri drugih tumorjih, pri katerih smo ugotavljali učinek kemoterapije s to tehniko.^{3, 4, 6, 8} Spremembe na celicah so bile v prvem ciklusu kemoterapije neznatne in jih je bilo težko opaziti, oziroma še nismo poznali pomena teh sprememb. Kasneje, med zdravljenjem, so bile spremembe tumorskih celic izrazitejše, pojavljale pa so se dokaj kasno, ko je bil učinek kemoterapije viden tudi že klinično. Kljub temu, da citologija pri diferenciranih karcinomih ščitnice ni bila uporabna za zgodnje ugotavljanje učinka kemoterapije, pa je bila pomembna za razlago sprememb DNA. S primerjavo vsakega histograma DNA s citolo-

škim preparatom smo se izognili nevarnosti, da bi si napačno razlagali histograme DNA, kadar v vzorcih ne bi bilo malignih celic. Pri ocenjevanju sprememb v histogramih DNA moramo biti previdni in tudi upoštevati možnost, da smo napravili punkcijo na drugem mestu v tumorju ter dobili drugačno tumorsko populacijo kot v predhodnih vzorcih. Punkcije tumorja na istem mestu ter primerjava citologije in meritvev DNA nas delno zavarujejo pred to možno napako. Pri uporabi meritvev DNA za planiranje kemoterapije je še veliko neznanj. Kljub temu je to metoda, ki omogoča sprotno sledenje učinkovitosti posameznega kemoterapevtika in razporejanje odmerkov v presledkih, ki se zdijo za posameznega bolnika najprimernejši. Medtem ko so redki drugi avtorji z meritvami DNA pri bolnikih ugotavljali le učinke po končani kemoterapiji in to ni več vplivalo na program kemoterapije,^{10, 12, 14, 15} smo v naši študiji sproti

prilagajali kemoterapijo glede na spremembe DNA in verjetno tudi zato dosegli dobre rezultate.

Zaključki

Meritve DNA na pretočnem citometru odražajo spremembe v celični kinetiki tumorja, ki jih povzroči kemoterapevtik, in so uporabne za ugotavljanje učinka in za načrtovanje kemoterapije. Citološke spremembe po kemoterapiji pri diferenciranem ščitničnem karcinomu so neznatne; pojavljajo se kasneje kot spremembe v histogramih DNA. Citologija je važna kot pomoč pri razlagi histogramov DNA in manj za načrtovanje kemoterapije.

Literatura

1. Grdina DJ, Sigdestad CP, Peters LJ. Cytotoxic effect in vivo of selected chemotherapeutic agents on synchronized murine fibrosarcoma cells. *Br J Cancer* 1980; **42**: 677- .
2. Yoshida A, Fukazawa M, Aiyoshi Y, Soeda S, Ito K. The biological characteristics and chemosensitivity of anaplastic thyroid carcinoma transplanted into nude mice. *Jpn J Surg* 1990; **20**: 690-5.
3. Us Krašovec M, Kolar M. Morfološke spremembe malignih celic po kemoterapiji. *Zdrav Vestn* 1967; **36**: 19-21.
4. Auersperg M, Us Krašovec M: In vivo testing of cytostatics a contribution to selective chemotherapy. *Neoplasma* 1969; **16**: 605-8.
5. Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K et al. Cytohistologic assesment of antitumor effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for patients with gastric cancer with peritoneal metastasis. *Cancer* 1992; **70**: 2754-60.
6. Auersperg M, Šoba E, Porenta O et al. Rational scheduling in multidrug chemotherapy with synchronization in advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. In: Čupar I, Padovan I eds. *Current concepts of head and neck cancers*, Dubrovnik 1979. Zagreb: Jugoslovenska akademija znanosti i umjetnosti, 1981: 286-99.
7. Auersperg M, Zorc R, Us Krašovec M, Pogačnik A, Petrič G, Porenta Vraspir O. Chemotherapy for Huerthle cell carcinoma based on sequential DNA measurements. *Radiol Jugosl* 1988; **22**: 269-75.
8. Jaffe N, Lee Y-Y, Auersperg M et al. Novel therapeutic strategies for the treatment of rhabdomyosarcoma and soft tissue sarcomas: observations with arterial infusion chemotherapy. In: Maurer HM, Ruymann FB, Pochedly CE eds. *Rhabdomyosarcoma and related tumors in children and adolescents*. Boca Raton: CRC Press, 1991: 244-58.
9. Fujikane T, Shimizu T, Tsuji T, Ishida S, Ohsaki Y, Onodera S. Flow cytometric analysis of the kinetic effects of cisplatin on lung cancer cells. *Cytometry* 1989; **10**: 788-95.
10. Hemmer J, Kreidler J, Thein T, Haase S. Monitoring of intra-arterial treatment with epirubicin and cisplatin in oral carcinoma by DNA flow cytometry. *Chemotherapy* 1991; **37**: 150-6.
11. Vindelov LL, Hansen HH, Gersel A, Hirsch FR, Nissen NI. Treatment of small-cell carcinoma of the lung monitored by sequential flow cytometric DNA analysis. *Cancer Res* 1982; **42**: 2499-505.
12. Briffod M, Spyrtos F, Tubiana-Hulin M et al. Sequential cytopunctures during preoperative chemotherapy for primary breast carcinoma. *Cancer* 1989; **63**: 631-7.
13. Auersperg M, Us Krašovec M, Petrič G, Pogačnik A, Bešič N. Results of combined modality treatment in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Wien Klin Wochenschr* 1990; **102**: 267-70.
14. Kuo SH, Luh KT. Drug-induced cell cycle perturbation in chemotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *Cytopathology* 1990; **1**: 211-6.
15. Spyrtos F, Briffod M, Tubiana-Hulin M et al. Sequential cytopunctures during preoperative chemotherapy for primary breast carcinoma. *Cancer* 1992; **69**: 470-5.
16. Auersperg M, Us Krašovec M, Pogačnik A, Stanič K. DNA flow cytometry and cytomorphology for monitoring the effect of chemotherapy in thyroid tumors. 7th international meeting, Trieste 1992. Friuli Medici 1992; **47**: 450-1.
17. Auersperg M, Us Krašovec M, Stanovnik M, Čufer T, Bešič N, Gochde W. Role of DNA flow cytometry and cytomorphology in the search of effective chemotherapy for chemoresistant tumours (Renal cell carcinoma). In: Benulič T, Serša G, Kovač V eds. *Advances in radiology and oncology*. Ljubljana: Radiologia Iugoslavica, 1992: 268-74.
18. Williams SD, Birch R, Einhorn LH. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: A Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep* 1986; **70**: 405-7.
19. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; **56**: 2155-60.
20. De Besi P, Busnardo B, Toso S et al. Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 1991; **14**: 475-80.

Merjenje serumskega tiroglobulina za ocenjevanje uspešnosti kemoterapije in obsevanja pri bolnikih z rakom ščitnice

Measurement of serum thyroglobulin for monitoring the effectiveness of chemotherapy and irradiation in patients with thyroid carcinoma

Marko Hočevar in Marija Auersperg

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišča: Tiroglobulin (Tg) je glikoprotein, ki nastaja izključno v folikularnih celicah ščitnice. Najdemo ga lahko v serumu zdravih ljudi in pri bolnikih z različnimi boleznimi ščitnice, med drugim tudi pri diferenciranem raku ščitnice. Ta rak se zdravi predvsem kirurško. V redkih primerih, ko takšno zdravljenje ni možno, se uporabljajo drugi načini - kemoterapija in obsevanje. Vloga obeh omenjenih načinov je še precej nejasna in je zato za sprotno ugotavljanje uspešnosti zdravljenja nujno potrebna občutljiva in specifična metoda. Namen dela je bil ugotoviti možnost uporabe serumskega Tg za ugotavljanje uspešnosti kemoterapije inlali obsevanja pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice.

Materiali in metode: V obdobju od 1985 do 1992 so na Onkološkem inštitutu v Ljubljani zdravili s kombinirano terapijo (kemoterapija, obsevanje inlali operacija) 26 bolnikov (19 žensk, 7 moških, starih od 33 do 81 let) z diferenciranim, primarno inoperabilnim, recidivnim ali metastatičnim rakom ščitnice. Učinkovitost zdravljenja so spremljali s kombinacijo petih standardnih metod (merjenja velikosti tumorja, ultrazvoka, rentgenske preiskave, računalniške tomografije in citomorfologije ter pretočne citofotometrije DNA) in še z zaporednimi meritvami serumskega Tg.

Rezultati: Rezultati odgovorov na zdravljenje, dobljeni s pomočjo meritev serumskega Tg, so se v 26/33 ujemali z rezultati, dobljenimi s kombinacijo petih standardnih metod. Vzroki neujemanja so bili: dediferenciacija tumorja, ki povzroči znižanje koncentracije serumskega Tg kljub napredovanju bolezni; dolga razpolovna doba Tg, zaradi česar ostanejo vrednosti serumskega Tg po uspešni kemoterapiji, ki uniči velik del rakavih celic, visoke še nekaj dni, medtem ko vse druge metode pokažejo zmanjšanje tumorja; težavna interpretacija vrednosti serumskega Tg, kadar je še prisotno tudi normalno ščitnično tkivo.

Sklepi: Ob upoštevanju naštetih možnih vzrokov za odstopanje meritev serumskega Tg od rezultatov drugih preiskav se občutljivost metode meritev serumskega Tg za spremljanje uspešnosti zdravljenja približa stoo odstotnosti, zato bi verjetno v prihodnosti lahko nadomestila nekatere dražje in za bolnika bolj obremenjujoče preiskave.

Ključne besede: tiroglobulin, rak ščitnice, kemoterapija, obsevanje

Background: Thyroglobulin (Tg) is a glycoprotein synthesized exclusively by follicular cells of the thyroid. Normal levels (<70 ng/ml) can be detected in the serum of a normal population, while Tg is increased in various thyroid diseases, among others also in patients with differentiated thyroid cancer. Treatment of differentiated thyroid cancer is primarily surgical. In those rare cases when surgery is impossible, chemotherapy and irradiation are employed. However, the role of these therapeutic modalities is still somewhat controversial. That is why a specific and sensitive method of monitoring the effectiveness of treatment is needed. The aim of this study was to test the possibility of using serum Tg measurements for monitoring the effectiveness of chemotherapy and/or irradiation in patients with differentiated thyroid cancer.

Materials and methods: From 1985 to 1992, 26 patients (19 females, 7 males, age 33-81 years) with differentiated, primarily inoperable, recurrent or metastatic thyroid cancer were treated with multimodal treatment (chemotherapy, irradiation and/or surgery). For monitoring the effect of treatment, sequential serum Tg measurements in addition to a combination of five standard methods (tumour diameter measurements, ultrasonography, X-ray, CT scan and repeated fine needle aspiration biopsies for cytomorphologic studies and flow cytophotometric measurements of DNA) were used.

Results: Tg levels reflected the impact of treatment in 26/33 (78,8%) cases. Possible causes of discrepancy between Tg measurements and the five above mentioned methods are: tumour dedifferentiation, which causes decreased Tg levels despite progression of the disease; long half life of serum Tg, which causes increased serum Tg levels lasting quite a few days after successful chemotherapy which destroyed many cancer cells; difficulties in the interpretation of serum Tg levels when normal thyroid tissue is present.

Conclusions: Taking into consideration these possible causes of discrepancy between serum Tg measurements and other methods, sensitivity of serum Tg measurements is approaching 100%.

Key words: thyroglobulin, thyroid carcinoma, chemotherapy, irradiation

Uvod

Tiroglobulin (Tg) je globularni glikoprotein z molekularno maso 660000 Da, ki nastaja izključno v folikularnih celicah ščitnice. Normalne vrednosti Tg (< 70 ng/ml) lahko najdemo v serumu zdravih ljudi in pri bolnikih z različnimi boleznimi ščitnice, med drugim tudi pri diferenciranem raku ščitnice.¹⁻³

Rak ščitnice je redka bolezen. Predstavlja približno 1% vseh malignih tumorjev.⁴ Zdravimo ga predvsem kirurško.^{5,6} Glede na redkost bolezni, uspešnost kirurškega zdravljenja in razmeroma nizko stopnjo malignosti diferenciranega raka ščitnice je o drugih načinih zdravljenja zelo malo znanega. Medtem ko vloga obsevanja (RTX) pri inoperabilnih ali nepopolno operiranih bolnikih ni sporna,^{7,8} pa je vloga kemoterapije (KT) pri diferenciranem raku ščitnice še vedno precej nejasna.⁹⁻¹¹ Za sprotno ugotavljanje uspešnosti KT in RTX je zato pri bolnikih s to vrsto raka nujno potrebna občutljiva in specifična metoda.

Ker je Tg zvišan pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice in je ščitnica edino mesto sinteze Tg, je Van Herle¹² že leta 1975 predlagal uporabo Tg kot tumorskega označevalca pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice po totalni tiroidektomiji (TT). Po TT se namreč Tg lahko tvori le v regeneratu ščitničnega tkiva, recidivu raka ali v metastazah, kar so pozneje potrdili številni avtorji.¹³⁻¹⁶ Zato je danes merjenje serumskega Tg splošno sprejeta metoda za zgodnje odkrivanje metastaz ali ponovitve bolezni pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice po TT. O drugih možnostih za uporabo Tg pri bolnikih z rakom ščitnice pa je v literaturi zelo malo podatkov. Tako je Tubiana⁷ zasledoval, kako učinkovito je obsevanje s pomočjo Tg pri dveh bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice.

Naša hipoteza je, da je koncentracija serumskega Tg pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice odvisna od mase tumorskega tkiva in od stopnje okvare tumorskih celic. Zato menimo, da bi glede na lahko izvedljivost in majhno obremenitev za bolnika določitev serumskega Tg lahko nadomestila za bolnika bolj obremenjujoče in dražje preiskave pri oceni o uspešnosti KT in/ali RTX. Ker pa lahko pride pri dediferenciaciji raka ščitnice postopoma do zmanjšanja tvorbe Tg, moramo pri vrednotenju vrednosti serumskega Tg upoštevati tudi to možnost. Koncentracija serumskega Tg se lahko zniža zaradi zmanjšanja tumorske mase ali pa, ker se je tumor dediferenciral in ne izloča več Tg.

Namen našega dela je bil dognati možnost uporabe serumskega Tg za ugotavljanje uspešnosti kemoterapije in/ali obsevanja pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice.

Bolniki in metode

Na Onkološkem inštitutu uporabljamo od leta 1983 kombinirano zdravljenje (KT, RTX, operacija) pri bolnikih s primarno inoperabilnim, ponavljajočim se ali metastatičnim rakom ščitnice.¹⁷ Za sprotno ugotavljanje uspešnosti takega zdravljenja uporabljamo posamič ali v kombinaciji pet standardnih metod: merjenje velikosti tumorja, ultrazvok (UZ), rentgensko preiskavo (rtg), računalniško tomografijo (CT), citomorfologijo in pretočno citofotometrijo DNA. Od leta 1982 je v Ljubljani uvedena kot metoda za sledenje relapsom raka ščitnice meritev koncentracije serumskega Tg. Najprej smo uporabljali metodo RIA (Radioimmunoassay Tg Henning Berlin), ki pa smo jo konec leta 1990 zamenjali z natančnejšo imunoradiometrično metodo DYN0-test TG Henning Berlin. Na Onkološkem inštitutu smo to metodo leta 1983 začeli uporabljati tudi za spremljanje učinkov zdravljenja s KT in/ali RTX. V začetku smo vrednotili

uspešnost KT in/ali RTX z meritvami koncentracije serumskega Tg približno 2-krat mesečno (ob začetku in ob koncu hospitalizacije), pri čemer pa nismo mogli zajeti hitrih sprememb, ki bi se v primeru uspešnega zdravljenja lahko pokazale že v nekaj urah ali dneh.

Zato smo od leta 1985 dalje pri 26 bolnikih (19 ženskah, 7 moških, starih 33 do 81 let) s primarno inoperabilnim, recidivnim ali metastatičnim diferenciranim rakom ščitnice merili koncentracije Tg dan pred začetkom zdravljenja (KT in/ali RTX) ter nato v razmaku enega do štirih dni med zdravljenjem in po njem ter ponovno pred naslednjim zdravljenjem.

Pri vrednotenju uspeha zdravljenja s KT in/ali RTX smo primerjali spremembe serumske koncentracije Tg z izsledki ostalih petih metod za spremljanje učinkovitosti zdravljenja (zlasti citomorfologije in pretočne citofotometrije DNA).

Pri tem smo menili, da pomeni:

- normalizacija vrednosti serumskega Tg - popoln odziv na zdravljenje,

- znižanje vrednosti serumskega Tg, ne pa normalizacija - delen odziv na zdravljenje,

- nespreminjanje ali zvišanje vrednosti serumskega Tg - napredovanje bolezni.

Izide zdravljenja s pomočjo petih standardnih metod za ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja smo prav tako razdelili v tri skupine:

- popolno izginotje tumorja - popoln odziv na zdravljenje,

- zmanjšanje, a še prisotnost tumorja - delen odziv na zdravljenje,

- rast tumorja in/ali pojav novih metastaz - napredovanje bolezni.

Da smo dognali, kako občutljivo je zasledovanje uspešnosti zdravljenja z meritvami serumskega Tg, smo kot referenco uporabili kombinacijo petih prej omenjenih standardnih metod. Na ta način smo želeli ugotoviti, ali se serumske koncentracije Tg spreminjajo tako, da odražajo stopnjo okvare v tumorju, ki smo jo povzročili z zdravljenjem.

Rezultati

Pri ugotavljanju uspešnosti zdravljenja s po-

močjo meritev serumskega Tg smo dobili popoln odziv v 6, delen v 17 primerih in napredovanje bolezni v 10 primerih.

Rezultati o uspešnosti zdravljenja, ugotovljeni s pomočjo petih standardnih metod, so se v 7/33 primerov razlikovali od rezultatov, dobljenih s pomočjo meritev serumskega Tg. Tako smo dobili v 5 primerih popoln, v 22 delen odziv na zdravljenje in v 6 primerih napredovanje bolezni.

Tabela 1 prikazuje odziv na zdravljenje, ugotovljen s pomočjo meritev serumskega Tg in s kombinacijo petih standardnih meritev pri šestih bolnikih, kjer so se rezultati razlikovali.

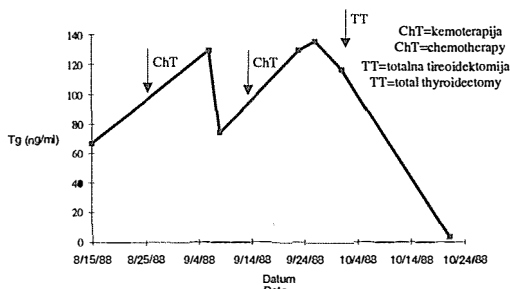
V tabeli 1 vidimo, da je bil najpogostejši vzorec neujemanja tak, da so meritve serumskega Tg kazale na napredovanje bolezni (zvišanje vrednosti Tg), vse ostale preiskave (v vseh primerih tudi histologija) pa na delen odgovor na zdravljenje.

Slika 1 prikazuje značilen potek gibanja vrednosti serumskega Tg pri enem izmed teh bolnikov.

Tabela 1. Odgovor na zdravljenje, ugotovljen z meritvami serumskega Tg in s kombinacijo petih standardnih meritev pri bolnikih, pri katerih so se rezultati razlikovali.

Table 1. Response to treatment in patients with discrepancy of Tg measurements and combination of five standard methods.

Bolnik Patient	Odziv na zdravljenje (Tg) Response to treatment (TG)	Odziv na zdravljenje (standardne metode) Response to treatment (standard methods)
D.I.	progres progress	delen odziv partial response
B.J.	progres progress	delen odziv partial response
Ž.V.	progres progress	delen odziv partial response
V.V.	progres progress	delen odziv partial response
Č.L.	progres progress	delen odziv partial response
J.F.	delen odziv partial response	progres progress
J.F.	popoln odziv complete response	delen odziv partial response



Slika 1. Vrednosti tiroglobulina med zdravljenjem s kemoterapijo pri bolniku Č.L.

Figure 1. Thyroglobulin levels in patient Č.L. during treatment with chemotherapy.

Pri 26 od 33 odgovorov na zdravljenje so se rezultati, dobljeni z meritvijo serumskega Tg, in rezultati, dobljeni s kombinacijo petih standardnih metod, ujemali (občutljivost metode za meritev s pomočjo serumskega Tg je 78,8 %).

Razpravljanje

KT ima pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice še vedno precej nejasno vlogo.^{9, 10, 11} Za sprotno spremljanje uspešnosti KT ali kombinacije KT in RTX se uporabljajo različne metode. Na Onkološkem inštitutu uporabljamo posamič ali v kombinaciji pet standardnih metod (merjenje velikosti tumorja, UZ, rtg, CT, citomorfologijo in pretočno citofotometrijo DNA). Posamične preiskave imajo različne prednosti in pomanjkljivosti. Tako nas lahko samo merjenje velikosti tumorja zavede, saj le-te kljub uspešni terapiji lahko ostanejo nespremenjene. V tem primeru je pomemben del tipljive mase tumorja nekroza. Podobno je pri CT, ki sicer prikaže tumorsko maso, ne daje pa podatkov o okvari celic v tumorju (razen pri kolikvaciji). Poleg tega je CT tudi zelo draga preiskava. Problem hitrega prikaza okvarjenih rakastih celic imamo tudi pri preiskavi z UZ in rtg. Vse omenjene preiskave praviloma dobro kažejo učinek zdravljenja, vendar pa je zato potreben daljši čas, v katerem izginejo okvarjene, nekrotične tumorske celice. Okvaro tumorskih celic, ki se lahko pojavi že po nekaj urah, lahko prikažemo s citomorfološkimi preiska-

vami in meritvami DNA na pretočnem citofotometru, kar pa zahteva ponavljajoče se punkcije. Kombinacija omenjenih preiskav (vseh ali vsaj nekaterih od njih hkrati) je v večini primerov dovolj občutljiv in specifičen pokazatelj uspešnosti zdravljenja, vendar v daljšem obdobju opazovanja.

Za hitro in sprotno spremljanje uspešnosti zdravljenja smo zato pričeli od leta 1982 uporabljati tudi meritve serumskega Tg. Od leta 1985 uporabljamo omenjene meritve sistematično. Občutljivost metode, dobljena pri skupini 26 bolnikov, je 78,8 % (26/33).

Ob tem velja poudariti možne vzroke za napačne rezultate, dobljene z meritvami Tg.

Na prvem mestu je vsekakor možna dediferenciacija raka ščitnice, kar postopoma privede do zmanjšane tvorbe Tg in s tem znižanja njegovih serumskih vrednosti kljub napredovanju bolezni. Tak primer smo imeli pri enem bolniku, ko so se vrednosti Tg nižale kljub očitnemu (velikost tumorja, UZ, CT, citomorfologija) napredovanju bolezni.

Najpogostejši vzrok za odstopanje rezultatov pri meritvah serumskega Tg od rezultatov pri kombinaciji petih standardnih metod v naši skupini bolnikov pa je bila težavna časovna interpretacija koncentracije Tg. Pri petih bolnikih je prišlo do hitrega zmanjšanja tumorja (v enem dnevu). Bolniki so bili že po nekaj dneh operirani. Pri vseh petih je tudi histološka preiskava pokazala odličen učinek KT (visok odstotek nekroz). Ob tem pa so se vrednosti Tg v serumu zvišale, kar bi klasično razlagali kot napredovanje bolezni. Pravi vzrok za zvišanje Tg pa je v tem primeru verjetno uspešna KT, ki okvari del rakavih celic, s čimer povzroči zgodnje povečano izplavljanje Tg v sistemske cirkulacije in zato dvig njegove koncentracije. Le-ta se nato zaradi izločanja Tg iz telesa ob hkratni zmanjšani sintezi postopno zniža. Podatki o razpolovni dobi Tg v so literaturi zelo različni - od 6 do 96 ur.¹⁸⁻¹⁹ V naših razmerah so rezultati nekje na sredini omenjenih vrednosti (približno 57 ur). Ker je pri vseh petih omenjenih bolnikih operacija sledila že po nekaj dneh, nismo imeli meritev Tg po časovnem obdobju, ko bi se povišan Tg že izločil iz telesa

v takšni meri, da bi bila tudi njegova koncentracija nižja kot pred začetkom KT. V tem primeru bi se rezultati meritev Tg ujemali z rezultati ostalih metod za sledenje učinkovitosti zdravljenja. Podatke o vrednosti Tg je torej potrebno vrednotiti glede na čas odvzema vzorcev seruma in v skladu z ostalimi preiskavami.

Naslednji problem pri vrednotenju uspešnosti zdravljenja z meritvami Tg je tudi pri skupini bolnikov, kjer se vrednosti Tg normalizirajo. Normalne vrednosti Tg v serumu znašajo po metodi DYNO-test do 70 ng/ml. Pri tem se moramo zavedati, da Tg izločajo tako rakave celice kot tudi celice normalnega ščitničnega tkiva, tako je koncentracija Tg v serumu vsota obeh. Normalne vrednosti Tg zato lahko pri bolniku, ki še ima normalno ščitnično tkivo, pomenijo popolno uničenje tumorja. Pri bolnikih, ki nimajo več normalnega ščitničnega tkiva (stanje po TT in/ali radiojodni ablaciji), pa lahko pomenijo normalne vrednosti Tg ostanek še vitalnega tumorja. Po navodilih proizvajalca (Henning Berlin) za uporabo DYNO-testa naj bi vrednosti Tg, višje od 4-5 ng/ml (normalno < 70 ng/ml), pri bolnikih brez normalnega ščitničnega tkiva, govorile za recidiv ali metastaze.

Te dileme pri vrednotenju normalnih vrednosti Tg bi odpadle z dokazom, da je molekula Tg, ki jo izločajo rakave celice, drugačna od molekule Tg iz celic normalne ščitnice. O tem, da takšna različnost v resnici obstaja, že govorijo nekatere študije.^{20, 21}

Meritev serumskega Tg za spremljanje uspešnosti zdravljenja pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice se izkaže kot zelo uporabna metoda, zlasti ob hkratni uporabi citomorfologije in pretočne citofotometrije DNA za sledenje diferenciaciji tumorja ter ob upoštevanju biološkega razpolovnega časa Tg. Zvišanje Tg takoj po KT nakazuje kasnejši dober klinični učinek. Pri napredovanju tumorja pa je zvišanje Tg postopno.

Literatura

1. Van Herle AJ, Brown DG. Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. In: Falk SA, ed. *Thyroid disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. New York, Raven Press : 1990: 473-84.
2. Roti E, Robuschi G, Emanuele R, Bandini P, Gnudi A. Radioimmunoassay of thyroglobulin in human serum: concentrations in normal subjects and in patients with thyroid disease. *J Nucl Med Allied Sci* 1981; **25**: 57-63.
3. Lo Gerfo P, Colacchio T, Colacchio D, Feind C. Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. *JAMA* 1979; **9**: 923-5.
4. Granberg PO, Backdahl M, Cedermark B et al. Thyroid and parathyroid carcinoma. In: Veronesi U, Arnesjo B, Burn I, Denis L, Mazzeo F eds. *Surgical oncology. An European handbook*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 879- 96.
5. Rossi RL, Cady B. Differentiated carcinoma of thyroid gland. In: Cady B, Rossi RL, eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Philadelphia: W.B.Saunders, 1991: 139-52.
6. Block BL, Spiegel JC, Chami RG. The treatment of papillary and follicular carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; **23**: 403-11.
7. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985; **55**: 2062-71.
8. Tubiana M. External radiotherapy and radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *World J Surg* 1981; **5**: 75-84.
9. JP Droz, M Schlumberger, P Rougier, M Ghosn, P Gardet, C Parmentier. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: Experience at the institut Gustave-Roussy. *Tumori* 1990; **76**: 480-3.
10. H Samonigg, DK Hossfeld, J Spehn, H Fill, G Leb. Aclarubicin in advanced thyroid cancer: a phase II study. *Eu J Cancer Clin Oncol* 1988; **24**: 1271-5.
11. H Scheröbl, F Rauc, R Ziegler. Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; **116**: 21-3.
12. Van Herle AJ, Uller RP. Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1975; **56**: 272-7.
13. Ronga G, Fiorentino A, Paserio E et al. Can I-131 whole-body scan be replaced by thyroglobulin measurement in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *J Nucl Med* 1990; **31**: 1766-71.
14. Acilo DP, Manni A. Thyroglobulin measurement vs. iodine-131 total-body scan for follow-up of well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1990; **150**: 437-9.
15. Harley EH, Daly RG, Hodge JW. Thyroglobulin assays in the postoperative management of differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; **114**: 333-5.
16. Muller-Gartner HW, Schneider C. Clinical evaluation of tumor characteristics predisposing serum

- thyroglobulin to be undetectable in patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1988; **61**: 976-81.
17. Auersperg M, Us-Krašovec M, Petrič G, Pogačnik A, Bešić N. Results of combined modality treatment in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Wien Klin Wochenschr* 1990; **9**: 267-70.
 18. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Nielsen H, Date J, Madsen CM. Thyroglobulin of varying molecular sizes with different disappearance rates in plasma following subtotal thyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1978; **9**: 205-14.
 19. Lo Gerfo P, Colacchio T, Colacchio D, Feind C. Serum clearance rates of immunologically reactive thyroglobulin. *Cancer* 1978; **42**: 164-6.
 20. Kim PS, Dunn AD, Dunn JT. Altered immunoreactivity of thyroglobulin in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **67**: 161-8.
 21. Bertaux F, Noel M, Malthiery Y, Fragu P. Demonstration of a heterogeneoustranscription pattern of thyroglobulin mRNA in human thyroid tissues. *Biochem Biophys Res Comm* 1991; **178**: 586-92.

Anaplastični karcinom ščitnice - prognostični dejavniki

Anaplastic thyroid carcinoma - prognostic factors

Nikola Bešič,¹ Marija Auersperg,¹ Marija Us-Krašovec,¹ Rastko Golouh,¹
Gabrijela Petrič-Grabnar,¹ Ana Pogačnik,¹ Janez Stare²

¹ Onkološki inštitut,

² Inštitut za biomedicinsko informatiko, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Izhodišča. Anaplastični karcinom ščitnice je najbolj malignen od vseh ščitničnih malignomov. Želeli so ugotoviti, kateri dejavniki vplivajo na dolžino preživetja bolnikov.

Metode. Na Onkološki inštitut v Ljubljani so od leta 1972 do 1992 sprejeli na zdravljenje 126 bolnikov z anaplastičnim karcinomom ščitnice. Retrospektivno so zbrali podatke o: spolu in starosti bolnikov, anamnezi, statusu in razširjenosti bolezni ob prvem pregledu na Onkološkem inštitutu, citomorfološkem oziroma histomorfološkem tipu anaplastičnega karcinoma, fokalni ali masivni razsežnosti anaplastičnega karcinoma v ščitnici, načinu zdravljenja in dolžini preživetja. Statistično povezavo med različnimi dejavniki in dolžino preživetja bolnikov so analizirali univariatno in multivariatno po Coxu.

Rezultati. Z multivariatno statistično analizo so ugotovili, da so neugodno vplivali na dolžino preživetja naših bolnikov: opažanje manj kot trimesečne hitre rasti tumorja, premer tumorja 16 cm ali več ter dokazani oddaljeni zasevki ob prvem pregledu. Ugodna prognostična dejavnika sta bila: fokalna razsežnost anaplastičnega karcinoma v ščitnici in "zadostno" zdravljenje. Mediana vrednost dolžine preživetja vseh bolnikov je bila tri mesece, nezdravljenih krajša kot en mesec, "zadostno" zdravljenih bolnikov pa pet mesecev. Najdlje (mediana 17,5 mesecev) so živeli zdravljeni s kombinacijo citostatikov, obsevanja in operacije.

Zaključki. Prognoza bolnikov z anaplastičnim karcinomom ščitnice ostaja slaba. Najslabšo prognozo imajo bolniki, ki opažajo rast tumorja manj kot tri mesece, ki imajo že ob prvem pregledu dokazane oddaljene zasevke, tumor premera 16 cm ali več ter masivno razsežnost anaplastičnega karcinoma v ščitnici.

Ključne besede: rak ščitnice, multivariatna analiza, kemoterapija, obsevanje, kirurgija

Background. Anaplastic thyroid carcinoma is the most malignant thyroid malignancy. The aim of this study was to find out which factors influence the length of survival of patients.

Methods. From 1972 to 1992 126 patients with anaplastic thyroid carcinoma were treated at the Institute of Oncology in Ljubljana. The authors carried out retrospective analysis of following data: sex and age of patients, history, physical findings and extent of disease on admission, cytomorphological and histomorphological type of tumour, focal or massive invasion of the thyroid by anaplastic carcinoma, type of treatment and survival. The relationship between various factors and the length of survival was analysed using univariate and multivariate (Cox's) statistical methods.

Results. Factors that unfavourably influenced length of survival as shown by multivariate analysis were: history of tumour growth less than three months, tumour diameter 16 cm or larger, presence of distant metastases on first admission. Favourable prognostic factors were: focal invasion of the thyroid and "adequate" treatment. Median length of survival of all patients was three months, of untreated ones less than one month, and of "adequately" treated patients five months. Patients treated by a combination of cytostatics, irradiation and surgery had the longest survival (median 17.5 months).

Conclusions. Prognosis of patients with anaplastic thyroid carcinoma remains poor. Those patients in whom tumour growth is less than three months, who have distant metastases present on first admission, tumour diameter 16 cm or larger and massive anaplastic infiltration of the thyroid have the worst prognosis.

Key words: Thyroid neoplasm, multivariate analysis, chemotherapy, irradiation, surgery

Uvod

Anaplastični karcinom ščitnice (AKŠ) je najmalignejši od vseh ščitničnih malignomov in naglo privede do smrti bolnika.^{1, 2}

Naš namen je bil ugotoviti, kateri so prognostični dejavniki, ki vplivajo na dolžino preživetja naših bolnikov in preveriti, ali iz drugih študij znani prognostični dejavniki vplivajo na dolžino preživetja tudi pri naši populaciji bolnikov z AKŠ.

Bolniki in metode

Od leta 1972 do 1992 smo na Onkološkem inštitutu (OI) v Ljubljani zdravili 803 bolnike z malignomom ščitnice - med njimi je 137 (= 17%) bolnikov imelo AKŠ. Retrogradno smo zbrali podatke o bolnikih z AKŠ, ki so bili zdravljeni na OI od leta 1972 do 1987, in prospektivno od 1988 do 1992. Od 137 bolnikov, ki smo jih v tem obdobju zdravili zaradi citomorfološko in/ali histomorfološko potrjenega anaplastičnega karcinoma ščitnice, smo jih v našo študijo vključili 126 (= 92%): 36 moških in 90 žensk, starih od 35 do 84 let (povprečna starost 66,7 +/- SEM 6,0 let). Iz različnih vzrokov v študijo nismo vključili 11 bolnikov. Mikroskopske diagnoze nismo mogli preveriti pri petih bolnikih, ker na OI nismo imeli niti citoloških, niti histoloških preparatov. Na kontrolni pregled iz delov bivše Jugoslavije ni bilo štirih bolnikov. O dveh bolnikih nismo našli dokumentacije.

Za vse bolnike smo ponovno pregledali citološke in histološke preparate. Citološke vzorce smo dobili s tankoigelno aspiracijsko biopsijo. Histološke vzorce smo dobili pri kirurški biopsiji ali operativni odstranitvi tumorja ščitnice in/ali obdukciji. Diagnoza je bila potrjena citološko in histološko pri 75 bolnikih, samo histološko pri 14 in samo citološko pri 37 bolnikih. Ker je bila diagnoza potrjena citološko v 89%, smo v študiji uporabljali citomorfološko razvrstitev glede na tip tumorja: okroglocelični, pleomorfn, vretenastocelični in neopredeljeni. Iz študije smo z imunološkimi metodami³ izključili dva bolnika z medularnim karcinomom ščit-

nice⁴ in dva bolnika s primarnim limfomom ščitnice, ki imajo včasih podobno morfološko sliko, vendar imajo lahko boljšo prognozo.^{1, 2} Glede na obsežnost infiltracije anaplastičnega karcinoma v ščitnici smo razvrstili bolnike na fokalni (pet bolnikov) in masivni AKŠ (121 bolnikov). Bolnike, pri katerih ni bila napravljena kirurška biopsija, tumor pa je bil inoperabilen, aspiracijska biopsija s tanko iglo iz več mest v obsežnem tumorju pa je pokazala AKŠ, smo uvrstili med masivne.

O bolnikih smo zbrali naslednje podatke: spol, starost, predhodno povečana ščitnica, predhodno zdravljenje z radioaktivnim jodom, kako dolgo opaza bolnik hitro rast tumorja (manj od treh mesecev ali dlje od treh mesecev), velikost tumorja, fiksiranost tumorja ščitnice na okolico, prisotnost povečanih vratnih bezgavk in/ali dokazanih oddaljenih zasevkov ob prvem pregledu na OI (tabela 1), način zdravljenja na OI. Merilo velikosti tumorja ščitnice je bil največji premer tumorja. Oddaljene zasevke smo iskali in potrdili z rentgenskim slikanjem pljuč ter skeleta, izotopnimi ter ultrazvočnimi preiskavami in računalniško tomografijo. Spremljajoče bolezni (npr. bolezni srca, pljuč, ledvic, sladkorno bolezen) smo našli pri 88 bolnikih.

Bolnike smo zdravili na različne načine. Simptomatsko smo zdravili 20 bolnikov. Specifično smo zdravili 106 bolnikov: samo z obsevanjem 23, samo kirurško (na OI) enega, samo s citostatiki dva, z obsevanjem in kirurško (na OI) dva, s citostatiki in obsevanjem 64, s citostatiki in obsevanjem in kirurško (na OI) pa 14 bolnikov. Glede na zadostnost zdravljenja smo bolnike razvrstili v tri kategorije: nezdravljene, "zadostno" in "nezadostno" zdravljene. Za "zadostno" zdravljenje smo opredelili: obsevanje z dozo najmanj 45 Gy ali kombinacijo citostatikov in obsevanja z dozo najmanj 20 Gy in/ali operacijo na OI. Ta merila smo določili na podlagi izkušenj o dozah obsevanja, pri katerih šele lahko opazimo zmanjševanje tumorja pri AKŠ. Za "nezadostno" zdravljenje smo opredelili: zdravljenje samo s citostatiki, samo obsevanje z dozo, manjšo od 45 Gy in obsevanje z dozo, manjšo od 20 Gy, če so bolniki dobivali tudi

citostatike. Dolžino preživetja bolnikov smo računali od prvega pregleda na OI. Vsi, razen treh bolnikov, so mrtvi. Bolniki, ki so bili živi v času poročanja, imajo preživetje, daljše od 30 mesecev.

Za oceno tega, kateri dejavniki so povezani z dolžino preživetja bolnikov z AKŠ, smo uporabili univariatno statistično analizo. Povezanost posameznih dejavnikov s preživetjem smo analizirali tako, da smo skupino bolnikov razdelili na podskupine glede na vrednosti vsakega dejavnika ter med seboj s testom logrank primerjali krivulje preživetja posameznih podskupin. Bolnike smo razvrstili v štiri starostne skupine in štiri skupine glede na velikost tumorja (tabela 1). Za določitev vpliva posameznih dejavnikov na dolžino preživetja bolnikov smo uporabili multivariatno statistično analizo, ki temelji na multivariatnem regresijskem modelu sorazmernostnih tveganj po Coxu.⁵ V modelu smo vključili vse dejavnike, ki so pri univariatni analizi pokazali statistično značilno povezano z dolžino preživetja bolnikov.

Podatke smo obdelali s programskima paketa SOLO in BMDP2L (BMDP Statistical Software Inc, 1992) na osebem računalniku.

Rezultati

Mediana vrednost dolžine preživetja vseh naših bolnikov je bila tri mesece. Mediana dolžina preživetja nezdravljenih bolnikov je bila krajša kot en mesec, "zadostno" zdravljenih bolnikov pa pet mesecev. Bolniki, zdravljeni samo z obsevanjem, so imeli mediano preživetje dva meseca, zdravljeni s kombinacijo citostatikov in obsevanja štiri mesece, zdravljeni s kombinacijo citostatikov, obsevanja in operacije 17,5 mesecev. Vsaj šest mesecev je živelo 32 (= 25%) bolnikov, dlje kot eno leto je živelo 13 (= 10%) bolnikov, dlje kot dve leti pa samo sedem bolnikov (= 5,5%). Najdaljše preživetje je bilo sedem let.

Z univariatno statistično analizo nismo mogli dokazati povezave z dolžino preživetja bolnikov za naslednje dejavnike: spol, predhodno povečana ščitnica, predhodno zdravljenje z radioaktivnim jodom, prisotnost povečanih vratnih bez-

gavk ob prvem pregledu na OI, ter citomorfološki tip tumorja.

Z multivariatno statistično analizo smo ugotovili ($p = 0,000$), da so neugodno vplivali na dolžino preživetja naših bolnikov: hitra rast tumorja, velikost tumorja, oddaljeni zasevki. Ugodna prognostična dejavnika pa sta bila ($p = 0,000$): "zadostno" zdravljenje in fokalni anaplastični karcinom. Pri bolnikih, ki so opazili hitro rast tumorja na vratu tri mesece ali manj, je bilo tveganje, da bodo preživel krajši čas od tistih s počasnejšo rastjo ščitnice, 1,5-krat večje. Pri bolnikih s tumorjem premera 16 cm ali več, je bilo tveganje, da bodo preživel krajši čas od tistih s tumorjem premera 5 cm ali manj, 2,3-krat večje. Pri bolnikih, ki so imeli ob prvem pregledu na OI dokazane oddaljene zasevke, je bilo tveganje, da bodo preživel krajši čas od tistih brez dokazanih oddaljenih zasevkov, 3,6-krat večje. Bolniki s fokalnim AKŠ v ščitnici so imeli 1,3-krat večjo verjetnost, da bodo preživel daljši čas od tistih z masivnim AKŠ. "Zadostno" zdravljeni bolniki so imeli od "nezadostno" zdravljenih 12,6-krat in od nezdravljenih 21,4-krat večjo verjetnost, da bodo preživel daljši čas.

Razpravljanje

Anaplastični karcinom ščitnice kljub zdravljenju ostaja eden izmed najbolj malignih tumorjev.¹ Različni prognostični dejavniki naj bi vplivali na dolžino preživetja bolnikov: starost bolnikov,⁶ hitrost rasti tumorja,⁷ velikost tumorja,⁹ odsotnost zasevkov v bezgavkah,⁹ prisotnost oddaljenih zasevkov,^{6, 7} fokalni AKŠ,¹⁰ drobno-celični tip tumorja,⁹ zadostnost zdravljenja,⁷ zdravljenje s citostatiki,⁷ obsevanjem,⁷ ter kirurgijo.⁷ Ni nujno, da bi vsi dejavniki, ki so pri univariatni statistični analizi značilno povezani z dolžino preživetja, res vplivali na preživetje. Prav lahko je povezanost kakega dejavnika z dolžino preživetja posledica povezanosti tega dejavnika s kakšnim drugim, ki v resnici vpliva na preživetje.¹¹ Da bi opredelili, kakšen je bil pomen posameznih dejavnikov tveganja na dolžino preživetja, smo uporabili multivariatno analizo po Coxu.⁵

Tabela 1. Anamneza, klinični status in razširjenost bolezni pri bolnikih z anaplastičnim karcinomom ščitnice, ki so bili zdravljeni od 1972-1992 na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Table 1. Patient's history, physical findings and spread of the tumour in patients with anaplastic thyroid carcinoma treated from 1972–1992 at the Institute of Oncology in Ljubljana.

		Število bolnikov Number of patients
Spol Sex	moški male	36
	ženski female	90
Starost (leta) Age (years)	35-60	37
	61-70	44
	71-80	36
	81-84	9
Hitrost rasti Growth rate	hitra rast (<3 m.) rapid growth (<3 m.)	95
	počasna rast (>3 m.) slow growth (>3 m.)	31
Povečana ščitnica Enlarged thyroid gland	predhodno povečana previously enlarged	69
	ni predhodno povečana no previous enlargement	25
	ni podatkov missing data	32
Predhodno zdravljanje z radioaktivnim jodom Prior radioactive iodine therapy	predhodno zdravljeni prior treatment	8
	brez terapije no prior treatment	118
Velikost tumorja (premer v cm) Tumour size (diameter in cm)	0-5	23
	6-10	52
	11-15	37
	16 in več 16 and more	14
Fiksiranost tumorja ščitnice na okolico Fixation of thyroid tumour on surrounding structures	ni fiksiran non-fixed	9
	fixiran fiksiran	117
Povečane vratne bezgavke Enlarged neck lymph nodes	povečane enlarged	65
	niso povečane non-enlarged	61
Prisotnost oddaljenih zasevkov Presence of distant metastases	z zasevki with metastases	68
	brez zasevkov without metastases	58

AKŠ je redka bolezen,¹² opisanih je le nekaj serij bolnikov z AKŠ, ki so bile dovolj velike, da bi dopuščale multivariatno analizo prognostičnih dejavnikov,^{6, 7, 9, 10, 12, 13} vendar je bila doslej objavljena le ena taka tuja statistična obdelava.⁹ Žal je vanjo vključen ob AKŠ še drobnocelični karcinom, ki po sedaj veljavni klasifikaciji¹⁴ ne sodi med AKŠ. Drobnocelični karcinom ščitnice ima lahko boljšo prognozo od AKŠ,² zato podatki iz Nelove študije⁹ niso primerljivi s podatki, ki vključujejo le AKŠ.

Tudi pri naši skupini bolnikov smo ugotovili, enako kot Aldinger,¹⁰ da obsežnost AKŠ vpliva na dolžino preživetja. Bolniki, ki imajo v ščitnici zgolj fokus AKŠ znotraj folikularnega karcinoma, živijo dlje od tistih bolnikov, pri katerih je anaplastični karcinom v ščitnici masiven. Prav tako kot drugi avtorji¹ nismo mogli dokazati, da bi citomorfološki tip AKŠ vplival na dolžino preživetja bolnikov.

Po naših izkušnjah najdba diferenciranega karcinoma ščitnice pri tankoigelnih aspiracijskih biopsiji pri bolniku z anamnezo hitre rasti tumorja ščitnice in zgodnjega zasevanja v oddaljene organe ne izključuje AKŠ. Znano je, da se ob AKŠ v 8,5-100% najde tudi diferencirani karcinom ščitnice.¹ Zaradi možnosti napake, ki lahko nastane zaradi "napačnega" vzorca tumorja, je v takem primeru potrebno napraviti več aspiracijskih biopsij iz različnih mest v tumorju. Previdni moramo biti tudi pri vrednotenju rezultatov patohistološke preiskave biopsijskega materiala, kadar je bil bolnik prej specifično zdravljen. Odsotnost AKŠ v biopsijskem materialu je lahko posledica uspešnega zdravljenja. Od desetih bolnikov, pri katerih je tumor po predhodnem zdravljenju s citostatiki in/ali obsevanjem postal operabilen, so imeli trije v operativnem preparatu histopatološko dokazano popolno nekrozo tumorja.⁸

Starost naših bolnikov je bila pri univariatni analizi statistično značilno povezana z dolžino preživetja, česar pa nismo mogli dokazati z multivariatno analizo. Domnevamo, da so mlajši bolniki zaradi boljše splošne kondicije prenesli bolj agresivno zdravljenje.

Naši bolniki, ki so opazili hitro rast tumorja na vratu tri mesece ali manj, so imeli statistično

značilno večje tveganje, da bodo preživeli krajši čas od tistih s počasnejšo rastjo ščitnice. Med našimi bolniki je bilo celo 75% takih, ki so opazili hitro rast tumorja, kar je bolj pogosto kot to navajajo druge študije, kjer jo opazajo v od 45%¹² do 64%.⁶ Žal nekateri avtorji navajajo za preživetje bolnikov aritmetično sredino namesto mediane,^{6, 10} zato naših podatkov o dolžini preživetja bolnikov ne moremo primerjati z njihovimi. Kljub pogostejši hitri rasti tumorja in prisotnosti oddaljenih zasevkov pri naših bolnikih v primerjavi z bolniki, o katerih pišejo Jereb in sod.,¹² so imeli naši daljše mediano preživetje. Vzrok za daljše preživetje bi lahko bilo bolj učinkovito zdravljenje naših bolnikov.

Ugotovili smo, da bolniki s tumorjem premera 16 cm ali več živijo krajši čas od tistih s tumorjem premera 5 cm ali manj. Pri bolnikih, ki so imeli po operaciji majhen rezidualni tumor in niso imeli oddaljenih zasevkov, so z doslej najučinkovitejšo opisano terapijo AKŠ, kombinacijo citostatika adriamicina in obsevanja, uspeli doseči mediano preživetje daljše od enega leta.¹⁵ Pri velikih tumorjih tudi ta način zdravljenja ni bil učinkovit, če je volumen tumorja presegal 200 cm³.¹⁵ Opazili smo, da se pri AKŠ tumor lahko klinično zmanjša po dajanju citostatika ne glede na odmerek, vendar prične ponovno rasti že po nekaj dneh. Na OI uporabljamo za zdravljenje tumorja na vratu nizke odmerke citostatikov v kombinaciji z obsevanjem. Nizke odmerke uporabljamo zato, da lahko bolnik dobi citostatik vsak teden. Hkrati ne moremo obsevati obsežnih področij npr. vratu in pljuč, zato bolnika pogosto izgubimo zaradi oddaljenih zasevkov.

Bolniki z dokazanimi oddaljenimi zasevki ob prvem pregledu so preživeli krajši čas od bolnikov brez dokazanih oddaljenih zasevkov. Slaba splošna kondicija in respiratorna stiska bolnikov pogosto omejuje število preiskav ob prvem sprejemu na najnujnejše. Zasevke v pljučih in mediastinumu najpogosteje iščemo z rentgenskim slikanjem prsnega koša, v Ljubljani od leta 1983 dalje tudi z računalniško tomografijo. Scintigrafijo z galijem uporabljamo za iskanje zasevkov redkeje, odkar imamo na voljo računalni-

ško tomografijo. Ker smo lahko dokazali oddaljene zasevke pri več kot polovici bolnikov že ob prvem pregledu, pri veliki večini pa že v nekaj naslednjih tednih, mislimo tako kot Aldinger s sod., da je AKŠ od vsega začetka sistemska bolezen.¹⁰ Zato mislimo, da bi bilo potrebno pri vseh bolnikih sistemsko zdravljenje.

Naši bolniki z AKŠ so bili zdravljeni na različne načine, odvisno od časa zdravljenja na OI, razširjenosti AKŠ, starosti bolnika in spremljajočih boleznih. Zaradi starosti, splošnega slabega zdravstvenega stanja ali končne faze bolezni nismo niti začeli specifično zdraviti 20 od 126 bolnikov. Na začetku specifičnega zdravljenja, še preden bi bil lahko dosežen zadosten učinek zdravljenja na tumor, je umrlo 28 od 126 bolnikov. Ugotovili smo, da zdravljenje vpliva na dolžino preživetja. "Zadostno" zdravljeni so imeli manjše tveganje za krajše preživetje od "nezadostno" zdravljenih in nezdravljenih bolnikov.

Zaključki

Prognoza bolnikov z AKŠ kljub zdravljenju ostaja slaba. Neugodni prognostični dejavniki, ki vplivajo na preživetje bolnikov z AKŠ so: opažanje manj kot trimesečne hitre rasti tumorja, premer tumorja 16 cm ali več, prisotnost dokazanih oddaljenih zasevkov. Ugodna prognostična dejavnika sta fokalni anaplastični karcinom v ščitnici in zadostnost zdravljenja.

Literatura

- Nelson Ordonez G, Hickey RC, Samaan NA. Anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer Bull* 1987; **39**: 318-23.
- Shvero J, Gal R, Avidor I, Hadar T, Kessler E. Anaplastic thyroid carcinoma - a clinical, histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1988; **62**: 319-25.
- Golouh R, Us-Krašovec M. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland – clinicopathological and immunohistochemical features. In: 16. international congress of the international academy of pathology and 7. world congress of academic and environmental pathology. Vienna: Austrian Society of Pathology, 1986: 109.
- Bergant D, Auersperg M, Us-Krašovec M et al. Aspectos diagnosticos del carcinoma medular de tiroides. *Rev Cancer* 1991; **5**: 14-8.
- Cox DR. Regression models and life-tables. *J Roy Statist Sc B* 1972; **34**: 187-220.
- Venkatesh YSS, Nelson Ordonez G, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990; **66**: 321-30.
- Bešić N. Vpliv zdravljenja na preživetje bolnikov z anaplastičnim karcinomom ščitnice. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 1991.
- Bešić N, Auersperg M. The role of surgery in multimodal treatment of anaplastic thyroid carcinoma. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W eds. *Struma maligna*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 300-6.
- Nel CJC, Heerden JA, Goellner JR et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathological study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; **60**: 51-8.
- Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez M, Hill S Jr. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1987; **41**: 2267-75.
- Stare J. Statistična analiza dobe preživetja in njena uporaba pri bolnikih po prebolelem miokardnem infarktu. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta Edvarda Kardelja Univerze v Ljubljani, 1989.
- Jereb B, Stjernsward J, Lowhagen T. Anaplastic giant-cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1975; **35**: 1293-5.
- Auersperg M, Us-Krašovec M, Petrič-Grabnar G, Pogačnik A, Bešić N. Results of combined modality treatment in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Wien Klin Wochenschr* 1990; **102**: 267-70.
- Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of the thyroid tumors: A commentary on the second edition. *Cancer* 1989; **63**: 908-11.
- Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination Doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; **60**: 2372-5.

Klinična slika medularnega raka ščitnice Clinical features of medullary thyroid carcinoma

Damijan Bergant in Marija Auersperg

Onkološki inštitut, Ljubljana

Namen prispevka. Medularni rak ščitnice (medullary thyroid carcinoma-MTC) je tumor, ki se pojavlja kot dedna ali sporadična bolezen ali pa kot osnovna bolezen multiple endokrinopatije tipa II. Klinična slika MTC je zato pestra in namen prispevka je opisati najpogostejša klinična znamenja bolezni pri bolnikih, ki so se zdravili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, ter podatke o klinični sliki MTC iz literature.

Bolniki in metode. V retrospektivno študijo o MTC je zajetih 42 bolnikov, pri katerih je bil MTC diagnosticiran inlali zdravljen na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v letih 1978-1989. Avtorja sta s pregledom dokumentacije o bolnikih med drugim ugotavljala tudi klinično sliko MTC pri prvem pregledu in prišla do nekaterih rezultatov. Rezultati. Vsi bolniki so imeli tumor na vratu, pri 11/42 je bil tumor klinično omejen v ščitnici (4/42 bilateralen); pomične, povečane bezgavke na vratu so bile tipljive pri 8/42 bolnikov, priraščen tumor pri 12/42 bolnikov in 11/42 bolnikov je imelo oddaljene zasevke (2/11 ektopični Cushingov sindrom). Tumor na vratu je bil spontano inlali palpatorno občutljiv pri 11/42 bolnikov. Sporadično obliko MTC je imelo 36/42 bolnikov, dedno obliko MTC v sklopu multiple endokrinopatije (MEN) IIa 3/42 bolnikov, dedno obliko MTC v sklopu MEN IIb 1/42 bolnikov, sporadičen MEN IIb 1/42 bolnikov in dedno obliko MTC brez MEN II 1/42 bolnikov. Feokromocitom so imeli 3/42 bolnikov, hiperparatiroidizem pa 1/42 bolnikov. Simptom driske je imelo 15/42 naših bolnikov, simptomatiko bolezni želodca ali dvanajstnika 8/42 bolnikov, 6/42 zvišen krvni tlak, 2/42 palpitacije, 2/42 izrazite preobčutljivostne reakcije, 2/42 navale krvi v glavo in 1/42 Raynaudov znak. V 10/42 družin naših bolnikov z MTC je bil prisoten še drug malignom.

Zaključek. Kljub temu da je MTC zelo redek tumor s pestro klinično sliko, določena klinična znamenja in anamnestični podatki lahko bistveno pomagajo pregledovalcu pri načrtovanju diagnostičnih postopkov, specifičnih za omenjeno bolezen, in tako prispevajo k hitri in pravilni diagnozi medularnega raka ščitnice.

Ključne besede: medularni rak ščitnice, klinična slika

Aim. Medullary thyroid carcinoma (MTC) appears either as a hereditary or sporadic disease, but it can also take form of a primary disease in multiple endocrinopathy type II. As the clinical picture of medullary carcinoma of the thyroid is very diverse, in our article we aimed to present the most frequent clinical signs of the disease in a group of patients with medullary thyroid carcinoma treated at the Institute of Oncology in Ljubljana, together with relevant reports from literature.

Patients and methods. Within the frame of a retrospective study on medullary thyroid carcinoma, carried out in 42 patients diagnosed and/or treated at the Institute of Oncology in Ljubljana in the years 1978-1989, we reviewed the patients' records in order to assess clinical features of the disease on admission, and found the following results:

Results. All the patients presented with a neck tumour, in 11/42 it was clinically limited to the thyroid (in 4/42 bilaterally); mobile, enlarged lymph nodes were palpable in 8/42 patients, a fixed tumour was found in 12/42 patients, and distant metastases in 11/42 patients (ectopic Cushing's syndrome was present in 2/11). Neck tumour was spontaneously or palpatorily tender in 11/42 patients. A sporadic form of MTC was found in 36/42 patients; familial MTC as part of multiple endocrinopathy (MEN) IIa was found in 3/42, and as part of MEN IIb in 1/42 patients, whereas sporadic MEN IIb was seen in 1/42 and familial MTC without MEN II in 1/42 patients. Feochromocytoma was diagnosed in 3/42, and hyperparathyroidism in 1/42 patients. Diarrhoea was present in 15/42 of our patients, gastric and duodenal symptoms in 8/42, hypertension in 6/42, palpitations in 2/42, marked allergic reactions in 2/42, flushing in 2/42, and Raynaud's sign in 1/42 patients. In 10/42 families of our patients with MTC, there was a malignancy other than MTC present.

Conclusion. Despite the fact that MTC is a rare tumour with a diverse clinical picture, certain clinical features and anamnestic data can significantly contribute towards a better planning of specific diagnostic workup, and consequently, fast and accurate diagnosis.

Key words: medullary thyroid cancer, clinical pattern

Uvod

Medularni rak ščitnice (medullary thyroid carcinoma-MTC) je redek tumor in predstavlja približno 7% ščitničnih karcinomov.¹⁻⁴ Pojavlja se od otroških let do starosti v sporadični ali dedni obliki s približno enako incidenco pri obeh spolih.³⁻⁵ Novo klinično - patološko obliko MTC je prvi opisal Hazard s sodelavci leta 1959 kot histološko slabše diferenciran malignom ščitnice, ki je tvoril amiloid, hitro zaseval v vratne bezgavke in klinično potekal kot dobro diferenciran malignom ščitnice.⁶

Leta 1966 je Williams s sodelavci ugotovil, da je MTC tumor parafolikularnih celic ali celic C ščitnice, ki so ektodermalnega izvora⁷ in izločajo hormon kalcitonin (thyrocalcitonin-TC) v visoko patoloških vrednostih, kar je poleg dokaza TC v tumorskem tkivu diagnostično značilno za MTC.^{2, 8, 9} Dinamika serumskih vrednosti TC pri bolniku z MTC je med boleznijo odvisna od zdravljenja, ko opazujemo padec vrednosti TC pri uspešnem zdravljenju, ali od pojava recidiva oz. razširitve bolezni, ko vrednosti TC rastejo. Določamo bazalne serumске vrednosti TC in vrednosti po stimulaciji s pentagastrinom ali pentagastrinom in kalcijem, ki "sprostita" TC že iz klinično nezaznavnega MTC ali njegove predstopnje - hiperplastičnih parafolikularnih celic. TC je tako skoraj idealen tumorski označevalec, s katerim lahko odkrijemo subklinični MTC ali celo le hiperplazijo celic C pri ožjih krvnih sorodnikih bolnikov z MTC v primerih dedne oblike bolezni (presejanje).^{3-5, 10, 11}

Razlikujemo namreč sporadično in dedne oblike MTC. Slednje se dedujejo avtosomno dominantno, s 100-odstotno prodornostjo, a različno pojavnostjo. Danes vemo, da so geni za dedne oblike MTC na 10. kromosomu.¹²⁻¹⁵

MTC se lahko povezuje tudi z drugimi endokrinopatijami v sindrom multiple endokrinopatije (MEN) IIa in IIb.¹

Po izvoru in lastnostih spada MTC med neuroendokrine tumorje. Poleg TC lahko tvori in izloča še številne bioaktivne snovi kot so: karcinoembrionalni antigen (CEA), kalcitoninu gensko soroden peptid (calcitonin gene related

peptide-CGRP), katakalcin, somatostatin, substanca P, nevrotenzin, bombesin, živčni rastni faktor (nerve growth factor), adrenokortikotropni hormon (ACTH), melanocitni stimulirajoči hormon (MSH), kromogranin A, adrenalin, noradrenalin, dopamin, histaminaza, monoamino oksidaza (MAO), dopa dekarboksilaza, transferaza, nevronska specifična enolaza (NSE), prostaglandini, vazoaktivni intestinalni peptid (VIP).^{9, 16}

CEA je podobno kot TC klinično zelo uporaben tumorski označevalec pri MTC, čeprav je manj specifičen kot TC in ni primeren za presejalni test.^{3, 11} Klinična slika MTC je odvisna tudi od vrste in količine bioaktivne snovi, ki jo tumor izloča. Tako nastajajo driske pri MTC pod vplivom TC, prostaglandinov in VIP-a, Cushingov sindrom zaradi produkcije ACTH ali CRH, karcinoidni sindrom zaradi izločanja serotonina in podobno.^{2, 4}

MTC kmalu zaseva limfogeno v vratne in mediastinalne bezgavke, hematogeno pa praviloma v jetra, pljuča in kosti. Histološko je tumor raznolik. Razlikujemo na primer sarkomatozni, anaplastični, folikulo-medularni, svetlocelični, papilarni tip MTC.^{9, 16-18}

Bolniki

V opazovanem času od 1978-1989 smo na našem inštitutu diagnosticirali in/ali zdravili 478 bolnikov z rakom ščitnice. Od teh je bilo 42 bolnikov z MTC (8,7%), 20 moških in 22 žensk povprečno starih 40,0 let (od 16 do 78 let). Šestintrideset/42 bolnikov je imelo sporadično obliko MTC, 3/42 bolnikov, starih 23, 33 in 34 let, MEN IIa sindrom, 1/42 (17 let) MEN IIb sindrom, 1/42 (16 let) sporadični MEN IIb sindrom in 1/42 bolnikov (37 let) dedno obliko MTC brez MEN II. Odkrili smo 3 družine (5 bolnikov) z dednim MTC. Deset/42 bolnikov so napoliti na naš inštitut iz drugih zdravstvenih ustanov, kjer so bili tudi primarno zdravljeni. V osmih/10 primerov prva diagnoza ni bila pravilna in zato verjetno tudi prvo zdravljenje ne dovolj radikalno. Pri teh bolnikih smo MTC diagnosticirali z revizijo histoloških preparatov. Vsi naši bolniki so imeli tumor na vratu, ostale

podatke o razširjenosti bolezni in oblikah MTC pa prikazuje tabela 1.

Klinična slika sporadične in dedne oblike MTC. Rezultati naše retrospektivne študije in podatki iz literature

MTC kot lokalizirani ščitnični tumor

Pri bolnikih z MTC je navadno vodilno znamenje bolezni počasi, infiltrativno rastoč tumor ščitnice, ki je včasih spontano in/ali palpatorno občutljiv, čvrst, zrnčast ali grčast in nejasno omejen. Rentgenološko oz. ultrazvočno v tumorju lahko prikažemo drobne kalcinacije.^{1, 3, 4, 17, 18}

Tumorji so največkrat lokalizirani v zgornji in srednji tretjini ščitnice.^{12, 19} Sporadični MTC je praviloma le v enem ščitničnem režnju, medtem ko so pri dednih oblikah MTC tumorji obojestransko, spremljajo pa jih tudi predeli s hiperplazijo parafolikularnih celic.^{3, 5, 12, 17, 19} Le pri sorodnikih bolnikov z dedno obliko MTC, kjer aktivno iščemo (s presejanjem) začetni obliki MTC (subklinično obliko in hiperplazijo celic C), lahko najdemo bolnike brez tumorja (asimptomatske). V takih primerih je MTC tako rekoč popolnoma ozdravljiv.² V naši skupini bolnikov so vsi imeli tumor na vratu (42/42), le pri 11/42 bolnikov pa je bil tumor klinično omejen na ščitnico, 11/42 bolnikov je imelo boleč tumor.

Pri pregledu ožjih krvnih sorodnikov naših bolnikov smo odkrili 3 družine z dedno obliko MTC, vendar je bil že pri vseh obolelih članih tumor klinično zaznaven.

Lokalno razširjeni MTC

Pri MTC se zasevki v vratnih bezgavkah pojavijo zelo zgodaj. Znana je odvisnost med velikostjo primarnega tumorja in verjetnostjo zasevanja v regionalne bezgavke, ki so velikokrat klinično nezaznavne.^{20, 21} Vratne bezgavke so prizadete pri prvem pregledu približno pri polovici bolnikov, medtem ko je pogostnost tipljivih (povečanih) bezgavk po podatkih različnih študij različna.²²⁻²⁵

Povečane metastatične bezgavke se kasneje zraščajo v pakete in z drugim tkivom na vratu v priraščen, slabo pomičen ali nepomičen tumor. Tudi razširjeni primarni tumor v ščitnici preraste kapsulo organa in se vrašča v okolico. Bolnik ima lahko zato disfagične težave ali težave z dihanjem, ki jih poleg stenoze ali deformacije sapnice povzroča tudi okvara povratnega živca, ukleščenega ali prerastlega z MTC.

Pri prvem pregledu je 20/42 naših bolnikov imelo povečane vratne bezgavke, a le 8/42 bolnikov pomične. Tumor je bil fiksiran pri 12/42 bolnikih (všteti so primeri rezidualnega tumorja po primarnem zdravljenju drugje). Zaradi tumorja je 10/42 bolnikov imelo težave z

Tabela 1. Razširjenost tumorja (TU) ob sprejemu
Table 1. Tumour (TU) sites on admission

	Ščitnični TU	Pomične vratne bezgavke	Fiksiran TU na vratu (všteti tudi rezidualni)	Tumor na vratu in oddaljeni zasevki
	TU of the thyroid gland	Movable cervical lymph nodes	Fixed neck TU (residual included)	Neck TU and distant metastases
sporadični MTC				
sporadic MTC	9	7	9	11
MEN IIa	0	1	2	0
MEN IIb	1	0	1	0
dedni MTC brez MEN				
non-MEN familial form	1	0	0	0
skupaj				
total	11	8	12	11

dihanjem, 1/42 disfagijo, 3/42 pa okvaro povratnega živca.

Diseminirani MTC

Hematogeno MTC največkrat zaseva v jetra, pljuča in kosti.^{2, 3, 26} Po nekaterih podatkih nastanejo jetrni mikrozasevki že zgodaj v razvoju bolezni,²⁶ napredujejo počasi in tudi kasneje, večji, vidni, bolnikom lahko leta ne delajo težav. Zasevki so lahko že ob nastanku številni ali pa ostanejo dlje časa solitarni. Velikokrat vsebujejo zrnčaste kalcinacije, kar je diagnostično pomemben podatek.^{3, 5, 12}

Driska pri bolnikih z MTC največkrat pomeni diseminirano bolezen, predvsem jetrne zasevke.^{1, 3, 17, 19} Domnevajo, da "vodeno" drisko povzročajo TC, prostaglandini in VIP, ker vplivajo na zmanjšano absorpcijo vode iz širokega črevesa.^{2, 4} Ta simptom smo našli pri 15/42 naših bolnikov, a le pri 4 so bile jetrne metastaze tudi že odkrite.

Znana je tudi ektopična produkcija ACTH v jetrnih zasevkih s posledično klinično sliko Cushingovega sindroma in produkcija serotonina s sliko karcinoida.^{2, 3, 17} V naši retrospektivni študiji sta imela 2/42 bolnikov ektopični Cushingov sindrom, ki se je klinično pojavil hkrati z jetrnimi zasevki.

Kostni zasevki so pri MTC lahko osteoplastični ali osteolitični. V naši skupini bolnikov jih je 7/42 imelo kostne in/ali pljučne zasevke.

Po podatkih iz literature in naših izkušnjah lahko MTC zaseva tudi "atipično": v oko,²⁷ dojko (1/42 bolnic pri nas), kožo (1/42 bolnic pri nas),²⁸ osrčnik (1/42 bolnic pri nas) in jajčnik (1/42 bolnic pri nas).

MEN II

Bolniki z MEN II so lahko klinično asimptomatski ali pa imajo polno izražen sindrom. V prvem primeru gre za bolnike, ki smo jih odkrili s presejalnim testom. Razlikujemo MEN IIa, ki ga poleg MTC sestavljata še feokromocitom (PHEO) in hiperplazija obščitnic, ter MEN IIb, ki ga tvorijo MTC, PHEO, ganglionevromatoza sluznic in značilna marfanoidna bolnikova po-

stava.^{1, 3, 11, 29} Sindroma MEN IIa in MEN IIb sta praviloma dedna, čeprav so znane tudi sporadične oblike obeh, podobno kot poznamo dedno obliko MTC brez spremljajoče MEN.²⁹ Bolezni sindromov MEN IIa in IIb se lahko pojavljajo pri bolnikih časovno različno.^{3, 17} PHEO ima 30-50% bolnikov z MEN IIa. Pri približno 75% je obojestranski, zelo redko pa je malignen. Hiperplazijo obščitnic ima približno 25-50% bolnikov z MEN IIa.^{11, 19}

Nasprotno od bolnikov s sporadičnim MTC, ki so povprečno starejši (povprečna starost po podatkih iz literature je 44-48 let), so bolniki z MEN IIa mlajši, stari povprečno 32-37 let (naši trije bolniki so bili stari 23, 33 in 34 let).^{3, 23}

PHEO pri bolnikih z MEN IIa klinično ni vedno manifesten ali pa se simptomatika pojavlja v "napadih". Labilen krvni tlak z napadi hipertenzije, palpitacije, slabost z izrazito bledico, glavoboli in meglenjem pred očmi so njegova najpogostejša klinična znamenja. Simptomatiko PHEO, ki bolnika življenjsko ogroža, lahko sprožijo različni dejavniki, npr. invazivne diagnostične preiskave, anestezija in operacija. To je razlog, da moramo pri vsakem bolniku z MTC ali s sumom nanj pred zdravljenjem izključiti oz. potrditi prisotnost PHEO. Če PHEO dokažemo, ga moramo zdraviti pred MTC.^{5, 11, 17, 19}

Hiperplazija obščitnic se v sklopu MEN IIa navadno klinično pojavlja kot milejša oblika hiperparatiroidizma, z zmerno zvišanimi vrednostmi serumskega kalcija, parathormona, redkeje kot žolčni in/ali ledvični kamni, kronična utrujenost, obstipacija, zvišan krvni tlak, spremembe na kosteh in izjemoma kot vzrok za psihične spremembe bolnikov (depresije).^{2, 5, 17, 19}

V naši skupini bolnikov so 3/42 imeli PHEO ter žolčne in/ali ledvične kamne 2/42, čeprav pri slednjih nismo našli zvišanih vrednosti serumskega Ca in parathormona. Pri 1/42 bolnikov smo našli zvišane vrednosti kalcija, vendar morebitne hiperplazije obščitnic nismo mogli ugotoviti, ker bolnik ni pristal na zdravljenje.

MEN IIb je dedni ali sporadični sindrom in le otroci v najzgodnejšem otroštvu so lahko brez bolezenskih znamenj.^{11, 29} Zelo zgodaj se

namreč pojavita MTC in tipična marfanoidna postava z ganglionevromatozo sluznic. Bolniki so torej mladi, povprečno stari 15-25 let (obe naši bolnici sta bili pri prvem pregledu stari 16 let), višje rasti, astenični, z nesorazmerno podaljšanimi okončinami, s slabše razvitim proksimalnim skeletnim mišičjem, prekomerno gibljivostjo sklepov, visokim nebim lokom, protruzijo zgornje čeljusti in zob, prognatijo in skeletnimi deformacijami (pectus carinatum, kifoza, skolioza, pes cavus). Ti bolniki pa nimajo ektopije leče, sprememb na aorti in biokemičnih anomalij (hemocistinurija), kar jih ločuje od bolnikov s pravim Marfanovim sindromom.^{3, 5, 17, 19}

Na ustnicah, jeziku, nosu, grlu, žrelu, vekah, očesni veznici, roženici in na končičih kornealnih živcev se pojavljajo številni sluznični nevromi. Med očesnimi spremembami so lahko tudi moteno širjenje zenice in zmanjšano solzenje.⁵ V sklopu MEN IIB je opisana še nevromatoza žolčnika, osrčnika, sečil ter megakolon in divertikuloza širokega črevesa.^{5, 11}

V naši skupini bolnikov z MTC smo imeli dve bolnici s sindromom MEN IIB.

Simptomatika morebitnega PHEO pri MEN IIB je enaka kot pri MEN IIA, občitnice pa pri MEN IIB praviloma niso prizadete.

Druga klinična opažanja pri naših bolnikih z MTC

Osem/42 naših bolnikov z MTC je imelo bolezenska znamenja v smislu ulkusa ali vnetja sluznice želodca oz. dvanajstnika, 6/42 zvišan krvni tlak, 2/42 palpitacije, 2/42 izrazito preobčutljivostno reakcijo, 2/42 sladkorno bolezen in 1/42 bolnikov tipični kušingoidni videz, a normalne izvide endokrinoloških preiskav, ter 1/42 bolnikov Raynaudov znak.

Drug malignom je bil prisoten v 10/42 družin naših bolnikov z MTC.

Razpravljanje

Klinična slika MTC, tako začetnega kot tudi razširjenega, metastaz in spremljajoče MEN pri bolnikih iz naše retrospektivne študije je

skladna s podatki iz literature.^{1, 3, 18, 25} Enako velja tudi za pojavnost in pomen nekaterih kliničnih znamenj, npr. driske in nekaterih spremljajočih bolezni, kot so bolezni želodca in dvanajstnika.

Bolniki, zdravljeni na Onkološkem inštitutu, so imeli pri prvem pregledu praviloma napredujoči stadij MTC in le 11/42 bolnikov je imelo tumor omejen v ščitnici. Podobne rezultate najdemo tudi v literaturi,²⁵ v primerih retrospektivnih študij, kjer ni zaznaven vpliv zgodnjega odkrivanja bolezni s presejalnim testom. Študije, ki že upoštevajo rezultate zgodnjega odkrivanja MTC, pa imajo več bolnikov s tumorjem, omejenim le v ščitnici.^{1, 3} Naši rezultati kažejo tudi redkejšo pojavnost dednih oblik MTC (12%), v nasprotju s podatki iz literature (20-30%), kar je gotovo rezultat slabšega presejanja krvnih sorodnikov bolnikov z MTC.^{3, 10, 15} Razlogi za to so organizacijsko tehnične težave pri izvajanju pentagastrinskega testa pri nas v skoraj celotnem referenčnem času, nesodelovanje nekaterih bolnikov z MTC in njihovih krvnih sorodnikov ter objektivni vzroki, predvsem pri bolnikih iz drugih republik bivše Jugoslavije.

Presejanje pa vpliva le na odkrivanje subkliničnih in zgodnjih stadijev dedne oblike MTC. Veliko število napredujočih sporadičnih oblik MTC pri nas si zato razlagamo s stopnjo zdravstvene prosvetljenosti in dejstvom, da je MTC zelo redek ščitnični tumor, ki se zaradi praviloma neagresivne začetne klinične slike v tem stadiju lahko "izgubi" v množtvu benignih sprememb ščitnice pri naši populaciji.

Zaključek

MTC je redek tumor, brez kliničnih znamenj, ki bi ga pri prvem pregledu jasno ločevala od pogostejših tumorjev ščitnice. Pri katerih anamnestičnih podatkih in kliničnih znamenjih velja torej posebno pomisliti na MTC?

To so gotovo anamnestični podatek o MTC ali neznanem ščitničnem raku pri krvnih sorodnikih pregledovanca, jasna marfanoidna postava bolnika z nevrobromatozo sluznic, palpatorno in/ali spontano občutljiv tumor ščitnice,

bolniki s tumorjem ščitnice, povečanimi vratnimi bezgavkami in vidnimi (rentgenološko ali z UZ) mikrokalcinacijami, bolniki s tumorjem ščitnice in driskami, bolniki s tumorjem ščitnice in hiperkalcemijo oz. bolniki z znanim primarnim hiperparatireoidizmom in bolniki s PHEO.

Na klinično sliko MTC vplivajo predvsem stadij bolezni, morebitna spremljajoča MEN II in prisotnost bioaktivnih snovi, ki jih poleg TC izloča tumor. Po podatkih iz literature je MTC vzrok smrti v petih oz. desetih letih pri 10-60 % bolnikov, ki so pred zdravljenjem imeli klinično zaznaven tumor.^{1, 2, 18, 25} Predklinične oblike dednega MTC, odkritega s presejalnim testom, pa so popolnoma ozdravljive.^{2, 3}

Prognoza MTC je po rezultatih multivariatnih analiz za čas petih oziroma desetih let odvisna predvsem od naslednjih kliničnih stanj: bolnikove starosti ob odkritju bolezni, bolnikovega spola, razširjenosti tumorja.^{2, 3, 18, 20} Boljšo prognozo imajo bolnice, bolniki, mlajši kot 40 let, in bolniki s tumorjem v ščitnici <1cm, brez zasevkov v bezgavkah ali celo oddaljenih zasevkov (najkrajše preživetje).^{18, 20}

Drugi statistični podatki kažejo na daljše preživetje bolnikov skupine MEN IIa v primerjavi z bolniki s sporadično obliko MTC. Najbolj agresivno bolezen z najkrajšim preživetjem pa imajo bolniki z MEN IIb sindromom.^{2, 3, 5, 17}

Od kliničnih znamenj je poleg stadija bolezni prognostično pomembna driska in to kot slabo prognostično znamenje.^{3, 4, 5, 29}

Literatura

- Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1975; **35**: 695-704.
- Lairmore TC, Wells SA. Medullary carcinoma of the thyroid: current diagnosis and management. *Semin Surg Oncol* 1991; **7**: 92-9.
- Saad MF, Ordóñez NG, Rashid RK et al. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984; **63**: 319-42.
- Sizemore GW. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Semin Oncol* 1987; **14**: 306-14.
- Garet P, Parmentier C, Tubiana M. Medullary thyroid carcinoma. In: Kagan RA, Miles J, eds. *Head and neck oncology. Clinical management.* New York: Pergamon, 1989: 44-52.
- Hazard J. B. et al: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; **19**: 152-61
- Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966; **19**: 114-8.
- Milhaud G et al: *Epithélioma de la thyroïde sécrétant de la thyrocalcitonine.* C.R. Acad. Sci. (D), Paris, 1968; 608-10
- Uribe M, Fenoglio-Preiser CM, Grimes M, Feindl C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Clinical, pathological, and immunohistochemical features with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985; **9**: 577-94.
- Ponder BA, Finer N, Coffey R et al. Family screening in medullary thyroid carcinoma presenting without a family history. *Q J Med* 1988; **67**: 299-308.
- Decker RA, Wells SA. Multiple endocrine neoplasia. *Jpn J Surg* 1989; **19**: 645-57.
- Dunn J.M., Farnon J.R. Medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1993; **80**: 6-9.
- Mathew CGP et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type IIa on chromosome 10. *Nature* 1987; **389**: 527-8.
- Mulligan L.M., Gardner E, Jones C. et al. Clinical and molecular genetics of multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A). *Colloque Inserm* 1991; **211**: 137-43.
- Rosenberg-Bourgin M, Farkas D, Calmettes C et al. Epidemiologic and genetic analysis of medullary thyroid carcinoma in France. *Colloque Inserm* 1991; **211**: 149-58.
- Williams ED. Medullary carcinoma of the thyroid. In: Polak J, Bloom SR eds. *Endocrine tumor: the pathobiology of regulatory peptide-producing tumours.* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985: 229-40.
- Block MA. Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; **23**: 453-73.
- Schroeder S, Boecker W, Baisch H et al. Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content. *Cancer* 1988; **61**: 806-16.
- Wells SA, Jr. Multiple Endocrine neoplasia type II. Recent Results. *Cancer Res* 1990; **118**: 70-8.
- Bergholm U, Adami HO, Bergstrom R et al. long-term survival in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma with special reference to clinical characteristics as prognostic factors. *Acta Chir Scand* 1990; **156**: 37-46.
- Tisell LE, Hanson G et al. Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid. In: Pfeifer

- EF, Reaven GM, eds. *Multiple endocrine neoplasia type 2*. New York: Thieme, 1989: 29-31.
22. Duh Q-Y, Sancho JJ, Greenspan FS et al. Medullary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1989; **124**: 1206-10.
 23. Kakudo K, Carney A, Sizemore GW. Medullary carcinoma of the thyroid. Biologic behavior of the sporadic and familial neoplasm. *Cancer* 1985; **55**: 2818-21.
 24. Lynn J, Gamvros OI, Taylor S. Medullary carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1981; **5**: 27-32.
 25. Rougier P, Parmentier C, Laplanche A et al. Medullary thyroid carcinoma: prognostic factors and treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; **9**: 161-9.
 26. Gautvik KM, Talle K, Hager B, Jorgensen OG, Aas M. Early liver metastases in patients with medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1989; **63**: 175-80.
 27. Daicker B, Gysin P. Medullary thyroid carcinoma metastasizing to the choroid, ciliary body and iris: clinical and pathological findings in two cases. *Swi klin Monatsbl Augenheilkd* 1980; **177**: 193-9.
 28. Berilacqua G, Mariotti S, Castagna M et al. Cutaneous metastasis of a radiation-associated thyroid medullary carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1984; **7**: 653-7.
 29. Calmettes C. Cancer medullaire de la thyroïde. *Bull Cancer* 1990; **77**: 1063-72.

Maligni limfomi ščitnice - klinična slika in zdravljenje

Malignant lymphomas of the thyroid gland: clinical features and treatment

Gabrijela Petrič-Grabnar, Marija Bizjak-Schwarzbartl, Janez Jančar, Marija Auersperg, Alenka Vodnik-Cerar, Marjeta Vovk, Marija Fidler-Jenko

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišča. Primarni maligni limfomi ščitnice so redki malignomi, pogostejši so pri starejših ženskah. Na voljo ni rezultatov večjih študij, ki bi natančneje ovrednotile ustreznost diagnostičnega in terapevtskega pristopa.

Metode. Retrogradno smo analizirali 16 bolnikov s primarnim ne-Hodgkinovim malignim limfomom (NHL) ščitnice, starosti 46 - 86 let, ki so se zdravili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v obdobju 1980 - 1990.

Rezultati. V tej skupini bolnikov je bilo 15 žensk, en moški, povprečna starost je bila 70 let. Značilna klinična slika je bila hitro rastoč tumor ščitnice (manj kot 6 mesecev) pri 15 bolnikih in motnje dihanja ter požiranja pri 12 bolnikih. Pri 13 bolnikih je bila bolezen omejena na ščitnico (stadij I, 8 bolnikov) in bezgavke na vratu (stadij II, 5 bolnikov), pri eni bolnici se je bolezen širila v mediastinalne in retroperitonealne bezgavke (stadij III), pri 2 bolnicah pa je bila dokazana bolezen še v kostnem mozgu oziroma koži (stadij IV). Histološka diagnoza je bila pri 7 bolnicah postavljena na kirurških odvzemkih tkiva, pri 9 pa s tanko iglo. Po kielski klasifikaciji so bili NHL opredeljeni: centroblastni (CB) 10, imunoblastni (IB) 1, nizko maligni MALT-om 1, neklasificiran visoko maligni 4. Dve bolnici in bolnik so bili operirani (RT), operaciji je sledilo obsevanje in pri enem še kemoterapija (KT). Dve bolnici sta bili zdravljeni samo z RT, 2 samo s KT, 8 pa z RT in KT. Obsevalno polje je zajemalo največkrat vrat in mediastinum, obsevalna doza je bila 14-43,2 Gy. Kemoterapija je bila večinoma po shemi CHOP, dana v 2-4 tedenskih razmakih. Pri vseh bolnikih je bil dosežen popoln odziv in 8 jih je brez znakov bolezni in brez ponovitve 55 - 144 mes. Ena bolnica je umrla zaradi razsoja bolezni v pljuča in trebuh 13 mes po začetku zdravljenja, pri 5 pa je bil vzrok smrti druga bolezen. Ena bolnica je odklonila zdravljenje in ena je izgubljena 33 mes po začetku zdravljenja.

Zaključki. Podatki potrjujejo, da so primarni NHL ščitnice redka bolezen. V nasprotju z ostalimi ektranodalnimi NHL večinoma zbolijo starejše ženske in primarni tumorji so obsežnejši. V tej skupini prevladujejo NHL visoke stopnje malignosti. S kemoterapijo CHOP in obsevalno dozo 20 - 30 Gy večina bolnikov ozdravi. Ponovitev bolezni smo opazili samo pri bolnici z nizko malignim limfomom, zdravljeni z operacijo in RT.

Ključne besede: ne-Hodgkinov maligni limfom, ščitnica, kirurgija, radioterapija, kemoterapija

Background. Primary thyroid malignant lymphoma is a rare disease, most commonly seen in elderly women. There have been no recent reports of suggestions for diagnostic and therapeutic approaches and the series studied are small.

Methods. This retrospective analysis included 16 pts with non-Hodgkin lymphoma of the thyroid gland, aged 46 to 86 years, who were admitted to the Institute of Oncology, Ljubljana, between 1980 and 1990.

Results. There were 15 females and 1 male, mean age 70 years. Fifteen pts had a history of neck tumour lasting less than 6 months and, 12 pts symptoms of local compression. Thirteen pts had the disease limited to the thyroid gland (8 pts-stage I) or also to the cervical lymph nodes (5 pts - stage II). The remaining pts had more advanced disease: 1 had mediastinal and paraaortic lymph node involvement (stage III), another bone marrow infiltration, and the third cutaneous involvement (stage IV). The diagnosis was confirmed by open biopsy in 7 pts and by fine needle biopsy in 9 cases. According to Kiel classification, 10 tumours were centroblastic, 1 immunoblastic, 1 low grade MALT-oma, whereas the rest were unclassified, high grade. Only 3 pts were suitable for curative surgery. All 3 had postoperative radiotherapy (RT), the third one followed by chemotherapy (ChT). Of the remaining pts, 2 had only RT, 2 only ChT, and 8 had both. One pt refused treatment. ChT was mostly CHOP, given at 14 - 28 day intervals; the RT field encompassed the neck and upper mediastinum, the target dose was 14 - 43, 2 Gys. Complete tumour regression was noted in all pts. Eight have been without evidence of disease for 55 to 144 mo. One pt died 13 months after diagnosis of NHL (the lungs, abdomen). Of the other 5 deceased pts, 4 died of heart failure and 1 of an unknown cause, all without evidence of lymphoma. One pt was lost to follow-up 33 months after treatment.

Conclusions. These data indicate that NHL of the thyroid is a rare disease, occurring primarily in older women, and larger primary tumours are more frequent than in other extra nodal NHLs. Combined treatment with ChT and low dose RT (20-30 Gys) was successful in pts with high grade NHL. However, surgery followed by RT proved insufficient in the only low-grade tumour in this series.

Key words: non-Hodgkin lymphoma, thyroid gland, surgery, radiotherapy, chemotherapy

Uvod

Primarni maligni limfomi ščitnice so redki malignomi, njihov delež je v skupini rakov ščitnice 4-8%^{1, 2} in v skupini malignih limfomov 1-2, 5%.^{2, 3, 4, 5} Tudi v skupini ektranodalnih malignih limfomov nastopajo le v 2-6%,^{3, 4} približno 10 krat manj pogosto kot limfomi želodca.³ Po histološki opredelitvi so običajno ne-Hodgkinovi maligni limfomi (NHL) B fenotipa, opisani so le posamezni primeri Hodgkinovega limfoma. Zbolijo predvsem ženske nad 50 let starosti, kar je v nasprotju z ostalimi NHL, kjer je delež moških večji.^{2, 3, 6-10} Razlaga za to naj bi bilo pogostejše zbolevanje žensk zaradi limfocitnega tiroiditisa, ki je možen dejavnik za razvoj NHL v ščitnici.^{11, 12, 13} Bolniki imajo navadno hitro rastoči tumor v ščitnici ali predhodni golši, otežkočeno dihanje in požiranje, so hripavi in včasih imajo bolečine.^{2, 4-8} V zadnjih letih je zdravljenje izbora kemoterapijo in/ali obsevanje. Kirurški poseg je potreben v diagnostičnem postopku, kadar ni možno boleznj potrditi s tankoigelnno aspiracijsko biopsijo.^{14, 15}

Bolniki in metode

Študija je retrospektivna. Vključili smo vse bolnike z limfomom ali drobnoceličnim rakom ščitnice, ki so bili zdravljeni na Onkološkem inštitutu od januarja 1980 do decembra 1990. Histološka diagnoza je bila postavljena po tankoigelnbi biopsiji (TIB) ali operaciji. Za študijo je bil napravljen ponovni histološki pregled vseh biopsij in dodatne imunohistološke preiskave. Pri vseh bolnikih je bil potrjen ne-Hodgkinov maligni limfom. Razdelili smo jih po kielski klasifikaciji.¹⁶

Za določitev kliničnega stadija smo napravili naslednje preiskave: anamnezo, pregled bolnika, pregled krvi, slikanje mehkih tkiv vratu in pljuč v dveh projekcijah, scintigrafijo vratu z ¹³¹J in ⁹⁹Tc in telesa z ⁶⁷Ga, aspiracijo in biopsijo kostnega mozga, po letu 1987 pa tudi ultrazvočno preiskavo (UZ) vratu in trebuha. Stadije boleznj smo določili po klasifikaciji Ann Arbor.¹⁷ Bolnike smo zdravili z operacijo, obsevanjem (RT) in citostatiki (KT).

Preživetje smo računali od diagnoze do zadnjega pregleda (december 1992) ali do smrti; preživetje brez znakov boleznj pa od diagnoze do prve ponovitve oziroma do zadnjega pregleda. Preživetje smo izračunali po Kaplan-Meierjevi metodi.

Rezultati

Od januarja 1980 do decembra 1990 je bilo na Onkološki inštitut sprejetih 16 bolnikov s primarnim NHL ščitnice. Bolniki so bili stari od 46 do 86 let (povprečna starost 70 let). Petnajst je bilo žensk (tabela 1).

Tabela 1. Razporeditev 16 bolnikov z limfomom ščitnice po starosti in spolu.

Table 1. Age and sex distribution of thyroid lymphoma patients.

Starost ob diagnozi Age at diagnosis	Število bolnikov No. of pts	
	Ženske Female	Moški Male
41-50	1	—
51-60	—	1
61-70	6	—
71-80	6	—
81-90	2	—
Skupno / Total	15	1

Ena bolnica se je 16 let pred NHL ščitnice (desni lobus) zdravila zaradi raka desne dojke s pred- in po-operativnim obsevanjem področja desne dojke, desne pazduhe in spodnje tretjine vratu desno in z mastektomijo. Pet bolnikov je imelo v anamnezi bolezen ščitnice: 3 golšo in 2 avtoimunske hipertiroze. Vsi bolniki so imeli hitro rastoč tumor ščitnice, nekateri so bili hripavi in imeli oteženo dihanje in požiranje ter bolečine v predelu tumorja (tabela 2). Ob prvem pregledu so 4 bolniki imeli tumor v desnem lobusu ščitnice, 3 v levem, 2 v enem od lobusov in istmusu in 7 bolnikov v obeh lobusih. Tumor se je širil za prsnico pri 7 bolnikih in bil nepremakljiv glede na podlago pri 9. Pri eni bolnici so bili tipljivi še številni 1-5 cm v premeru veliki tumorji po koži prsnega koša. Pri 5 bolnikih je bila ugotovljena enostranska pareza povratnega živca in pri eni bolnici oboje-

stranska (ob sprejemu v bolnišnico v Šempetru pri Novi Gorici so ji zaradi respiratorne stiske napravili traheotomijo in odvzem tkiva za histološki pregled). Dva bolnika sta imela znake hipotireoze in dva znake tiroiditisa (tabela 3).

Tabela 2. Simptomi boleznin in njihovo trajanje pri 16 bolnikih z limfomom ščitnice.

Table 2. Symptoms and their duration in 16 patients with thyroid lymphoma.

Simptomi Symptoms	Število bolnikov No. of pts	Trajanje simptomov (mesece) Duration of symptoms (mo)		
		< 3	3–6	> 6
Oteklina na vratu Neck swelling	16	7	8	1
Hripavost Hoarseness	8	3	4	1
Oteženo dihanje Dyspnea	5	3	2	–
Oteženo požiranje Dysphagia	7	5	2	–
Bolečina Pain	2	1	1	–
Predhodna gošča History of goitre	3	–	–	3

Tabela 3. Znaki boleznin pri 16 bolnikih z limfomom ščitnice.

Table 3. Signs of disease in 16 patients with thyroid lymphoma.

Znaki Signs	Število bolnikov No. of pts
Tumor – velikost Tumor volume	
< 5 cm	2
5–10 cm	4
> 10 cm	8
Ni določeno Not stated	2
Priraščen na podlago Fixed	9
Širjenje za prsnico Retrosternal extension	7
Pareza povratnega živca Laryngeal nerve palsy	6
Hipotiroidizem Hypothyroidism	2
Tiroiditis Thyroiditis	2

Pri 9 bolnikih je bila diagnoza potrjena s tankoigelno aspiracijsko biopsijo (TIAB). Citološki izvid je bil pri 4 maligni limfom (2 centroblastni - CB, 1 imunoblastni -IB, 1 neklasificiran), pri 3 drobnocelični rak, pri 2 pa ni bilo možno ločiti med malignim limfomom in drobnoceličnim rakom. Pri 7 bolnikih s TIAB boleznin ni uspelo opredeliti, zato je bila pri 4 z velikim tumorjem napravljena samo biopsija, pri ostalih z manjšim tumorjem pa delna ali popolna odstranitev ščitnice s tumorjem. Histološki izvid je bil pri 6 maligni limfom (5 CB, 1 IB) in pri enem maligni limfom ali drobnocelični rak. Za to raziskavo je bil napravljen ponoven citološki/histološki pregled vseh odvzemov in z dodatnimi imunohistološkimi preiskavami je bil pri vseh potrjen NHL in po kielski klasifikaciji opredeljen: CB 10, IB 1, nizko maligni MALT-om (mucosa associated lymphoid tissue malignoma) 1 in neklasificiran visoko maligni 4. V 2 primerih CB limfoma je bil po histološkem izvidu tudi Hashimotov tiroiditis, pri nizko malignem in IB pa fokalni limfocitni tiroiditis.

Za zamejitev boleznin smo pri vseh bolnikih opravili rtg pregled pljuč v 2 projekcijah, 12 rtg pregled mehkih delov vratu v 2 projekcijah, 11 scintigrafijo vratu s ⁹⁹Tc in 7 z ¹³¹I, 10 scintigrafijo telesa z ⁶⁷Ga, 7 aspiracijo in biopsijo kostnega mozga in po letu 1987 pri petih bolnikih UZ vratu, pri 7 pa UZ trebuha. Na rtg slikah mehkih delov vratu je bil poleg tumorja viden še odmik traheje pri 10 bolnikih in vtisnjenje pri 6, pri 3 bolnikih je bil odmaknjen in vtisnjen tudi požiralnik. Na scintigrafiji vratu z ¹³¹I in ⁹⁹Tc na mestu tipnega tumorja ni bilo kopičenja izotopa ali pa je bilo zmanjšano, na scintigrafiji z ⁶⁷Ga pa intenzivno. Pri eni bolnici je bilo na scintigramu z ⁶⁷Ga vidno povečano kopičenje izotopa tudi v mediastinumu in retroperitoneju. Histološki pregled odvzemkov kostnega mozga je pri bolnici z IB limfomom potrdil infiltracijo. Pri 6 bolnikih je bila po pregledu ščitničnih hormonov ugotovljena zmanjšana funkcija ščitnice, pri 2 s kliničnimi znaki. Ščitnična protitelesa, tiroglobulinska in mikrosomska, so bila prisotna pri 4 od 6 bolnikov.

Po Ann Arbor klasifikaciji je bilo 8 bolnikov

v stadiju I, 5 v stadiju II (obolele bezgavke na vratu), eden v stadiju III (limfom tudi v mediastinumu in retroperitoneju) in dva v stadiju IV (1 bolezen v kostnem mozgu in drugi v koži prsnega koša).

Zdravili smo 15 bolnikov, ena bolnica je zdravljenje odklonila (tabela 4). Trije bolniki so bili operirani (2 lobektomija in odstranitev istmusa, 1 tiroidektomija) in po operaciji obsevani, eden pa je imel tudi KT. Dve bolnici sta bili zaradi visoke starosti zdravljeni samo z obsevanjem, 8 bolnic pa je prejelo KT in RT. Obsevalno polje je zajemalo vrat in mediastinum pri 11 bolnikih, pri 2 pa vrat do 1 cm izpod ključnice. Doza obsevanja je bila v razponu od 14 - 43, 2 Gy, dnevno 1, 5 - 2 Gy. KT je prejelo 11 bolnikov, 2 po shemi COP¹⁸ (endoksan, onkovin, pronison), 5 po shemi CHOP¹⁹ (endoksan, adriablastin, onkovin, pronison) in 4 so k CHOP imeli še druge citostatike (platinol, bleomicin, natulan). Dva bolnika sta prejela 8 krogov KT, 6 bolnikov 6 krogov, eden 4 in eden le 2 kroga KT. Dve bolnici predvidene zdravljenja s KT in RT nista dokončali zaradi zgodnje smrti po 2. oziroma 4. krogu

KT. Krogi KT so se ponavljali v razmakih 2-4 tedne. Vsem bolnikom je tumor na vratu izginil, tudi bolnikom, ki so pričeli zdravljenje s KT (8 bolnikov) po 1. ali 2. krogu.

Osem bolnikov (3 stadij I, 4 stadij II, 1 stadij IV z infiltracijo kostnega mozga) živi brez ponovitve bolezni 55 - 144 mes, 6 jih prejema tiroksin. Ena bolnica se je 33 mes po začetku zdravljenja prenehala kontrolirati na Onkološkem inštitutu in njena usoda ni znana. Pri bolnici z MALT-omom je 6 mesecev po zaključenem zdravljenju z operacijo in RT nastopil razsoj bolezni v pljuča in trebuh in je umrla zaradi bolezni 2 meseca kasneje kljub KT (preživela 13 mes). Pet bolnic je umrlo brez znakov NHL 1, 5 - 25 mes po začetku zdravljenja zaradi drugih vzrokov (2 miokardni infarkt, 2 odpoved srca, 1 neznan razlog). Preživetje vseh bolnikov in brez umrlih zaradi drugih vzrokov je prikazano na sliki 1.

Razpravljanje

Primarni limfomi ščitnice predstavljajo majhen del malignomov ščitnice, NHL in ektranodal-

Tabela 4. Zdravljenje 15 bolnikov z limfomom ščitnice po stadiju.

Table 4. Treatment of 15 patients with thyroid lymphoma.

Zdravljenje Treatment	Število bolnikov - vsi/umrli No. of pts - all/dead				Skupno Total
	I	II	III	IV	
Lobektomija + RT Lobectomy + RT	1/1*	1/0	-	-	2/1
Tiroidektomija + KT + RT Thyroidectomy + ChT + RT	-	1/0	-	-	1/0
RT	2/2	-	-	-	2/2
RT + KT (ChT)	1/0	1/0	-	1/0	3
KT (ChT) + RT	3/1	1/0	-	-	4/1
KT (ChT) + RT + KT (ChT)	1/0**	-	-	-	1/0
KT (ChT)	-	-	1/1	1/1	2/2
Skupno / Total	8/4	4/0	1/1	2/1	15/6

Legenda / Legend:

KT - kemoterapija

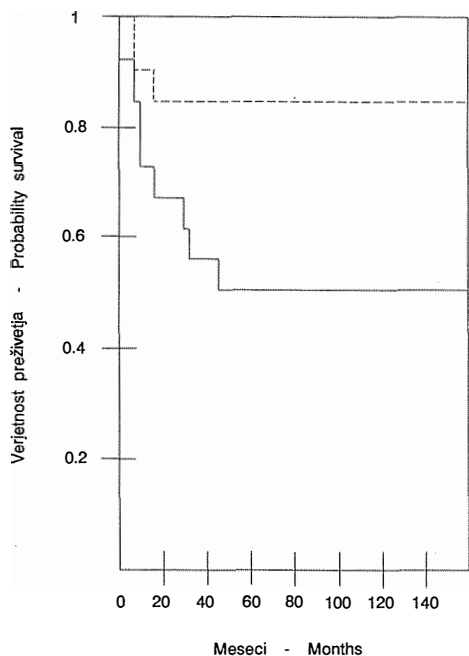
ChT - chemotrapy

RT - radioterapija

radiotherapy

* - nizko malign limfom, MALT-om
low grade lymphoma, MALT -oma

** - izgubljena iz kontrole
lost to follow up



Legenda - Legend

— Vsi umrli - All deaths

- - - Umrli zaradi NHL - Deaths due to NHL

Slika 1. Verjetnost preživetja 16 bolnikov z limfomom ščitnice.

Figure 1. Probability survival of 16 patients with thyroid lymphoma.

nih NHL. V naši skupini je delež limfomov ščitnice 3, 4 % rakov ščitnice, 1, 4 % vseh NHL in 4, 1 % ektranodalnih NHL.

Zbolijo starejši, pogosteje ženske. V skupini naših bolnikov je bila povprečna starost 70 let (samo 2 sta bila stara manj kot 60 let), kar je 5 do 10 let več kot so izsledki drugih študij.^{4, 5, 7, 8} Razmerje zbolevanja žensk proti moškim je 15 : 1, kar je višje kot pri večini ostalih^{1, 4, 7, 15} Hamburger meni, da zbolijo ženske pogosteje v starosti nad 65 let, v nižji starosti pa je razmerje nižje, v nekaterih študijah tudi 1-1,5 : 1.^{4, 6, 14, 20}

Prvi znaki bolezni so hitra rast tumorja v ščitnici ali golši, motnje dihanja in požiranja, hripavost, redkeje bolečina. Bolniki imajo ob prvem pregledu običajno velik tumor v ščitnici s preraščanjem v okolna tkiva in širjenjem v bližnje bezgavke. Širjenje limfoma izven ob-

močja vratu je redko.^{2, 4-8} Naši izsledki se skladajo s to razporeditvijo. Pogostnost hipotiroze ob limfomu ščitnice je 26-50 %, ^{6, 8} v naši skupini je 38 % (6 bolnikov). Infiltracija kostnega mozga je redek pojav in nekateri celo predlagajo, da se biopsija kostnega mozga izključi iz rutinskega diagnostičnega postopka.^{1, 2, 8}

Za zamejitev bolezni na vratu je najpogostejša preiskava v zadnjih leth UZ vratu in scintigrafija s ⁹⁹Tc, rtg mehkih delov vratu in scintigrafija z ¹³¹I se opušta. Z računalniško tomografijo (CT) vratu in magnetno resonanco (MR) se natančneje prikaže razmejitev do ostalih organov in širjenje za prsnico.^{21, 22, 23} Najpogostejše pa so diagnostični postopki prilagojeni bolnikovi telesni zmogljivosti.

Po histološkem tipu prevladujejo NHL, opisani so samo posamezni primeri Hodgkinove bolezni.⁸ Po fenotipu so limfomi B tipa, pogostejši so nizko maligni centroblastni-centrocitni (CB-CC) pred intermediarnim centrocitnim ali visoko malignim CB ali IB.^{8, 10, 11, 13} V 40 do 70 % je istočasno prisoten Hashimotov ali limfocitni tiroiditis, kar naj bi bil tudi vzrok za nastanek NHL.¹⁰⁻¹³ V naši skupini je prevladujoč tip CB, velik je delež neklasificiranih limfomov, vendar samo v skupini s TIAB.

Najboljši način zdravljenja limfomov ščitnice kljub številnim objavljenim študijam ni znan.^{1, 7, 8, 10, 11, 15} Samo s kirurškim zdravljenjem ozdravi 40-60 % bolnikov in do 85 %, če tumor ne prerašča ščitnice.^{7, 15} V novejših poročilih pa je kirurški poseg utemeljen le v diagnostičnem postopku, kadar s TIAB ni možno potrditi limfoma in je zato potreben kirurški odvzem tkiva.^{14, 24} Izsledki zdravljenja s samim obsevanjem so primerljivi z izsledki kombiniranega zdravljenja s kirurškim posegom in obsevanjem.^{9, 14} Načini zdravljenja z obsevanjem in višina doze se razlikujejo med različnimi centri.^{1, 4, 7, 14} Nekateri priporočajo, da obsevalno polje zajema samo vrat in nadključnični kotanji pri stadiju I, po mnenju drugih pa naj bi bil vključen tudi mediastinum, tako pri stadiju I in II. Priporočena obsevalna doza je v razponu 30-40 Gy.^{2, 7, 8} Običajno obsevalno polje je bilo pri bolnikih naše skupine vrat in mediastinum tik pod razcepiščem traheje, le pri 2 pa je bilo

omejeno na vrat in nadključnični kotanji. Obsevalna doza je bila v razponu od 14 do 43, 2 Gy (2 bolnika manj kot 20 Gy, 7 bolnikov 20-30 Gy in 4 nad 30 Gy), nihče ni imel ponovitve bolezni v obsevanem polju. Tudi bolnici, ki sta bili zdravljeni s KT in obsevanjem z dozo 14 oziroma 19, 80 Gy, sta brez znakov bolezni 61 in 45 mesecev,

V poročilih zadnjih let so z dodajanjem kemoterapije možnosti ozdravitve večje, opisani pa so tudi posamezni primeri ozdravitve samo s KT.^{9, 25, 26} V naši skupini je 8 bolnikov pričelo zdravljenje s KT, pri vseh je tumor izginil po 2 krogih.

Na preživetje bolnikov z NHL naj bi poleg različnih načinov zdravljenja vplivali še ostali prognostični dejavniki.^{2, 6, 7, 27} Prognoza je boljša pri bolnikih, mlajših od 60 let, s počasi rastočim tumorjem, ki ne prerašča ščitnice, in je njegov premer pod 10 cm. Prognoza je boljša tudi pri bolnikih z nizko malignimi NHL kot pri onih z visoko malignimi, boljša pri stadiju I kot II in boljša pri tistih z Hashimotovim ali limfocitnim tiroiditisom. Ob prisotnosti enega ali več neugodnih prognostičnih dejavnikov priporočajo zdravljenje s KT in RT.^{4, 6, 7, 8, 14, 27}

Zaključek

Primarni limfomi ščitnice so redka bolezen starejših žensk. Ogrožene so predvsem ženske s Hashimotovim tiroiditisom ali drugimi avtoimunskimi boleznimi. Značilni klinični znaki in simptomi so hitro rastoč tumor v ščitnici, ki zaradi pogostega preraščanja ščitnice in vraščanja v okolna tkiva povzroča motnje dihanja in požiranja ter hripavost, kar bistveno zmanjša bolnikovo telesno zmogljivost. Širjenje limfoma iz območja vratu je redko.

Diagnozo potrdimo s TIAB. Kadar to ne uspe in je klinični sum na malignom, je potreben kirurški odzvem tkiva.

Zdravljenje je obsevanje ali pa kombinacija obsevanja in kemoterapije. Prilagojeno je bolnikovi telesni zmogljivosti in prognostičnim dejavnikom.

Literatura

1. Souhami L, Simpson WJ, Carruthers JS. Malignant lymphoma of the thyroid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; **6**: 1143-7.
2. Logue JP, Hale RJ, Stewart AL, Duthie MB, Banerjee SS. Primary malignant lymphomas of the thyroid: a clinicopathological analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; **22**: 929-33.
3. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; **29**: 252-60.
4. Chak LY, Hoppe RT, Burke JS, Kaplan HS. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as thyroid enlargement. *Cancer* 1981; **48**: 2712-6.
5. Compagno J, Oertel JE. Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. *Am J Clin Pathol* 1980; **74**: 1-11.
6. Aozasa K, Inoue A, Tajima K, Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K. Malignant lymphomas of the thyroid gland: analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. *Cancer* 1986; **58**: 100-4.
7. Blair TJ, Evans RG, Buskirk SJ, Banks PM, Earle JD. Radiotherapeutic management of primary thyroid lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; **11**: 365-70.
8. Tupchong L, Hugher F, HaRMER CL. Primary lymphoma of the thyroid: clinical features, prognostic factors, and results of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; **12**: 1813-21.
9. Vigliotti A, Kong JS, Fuller LM, Velasquez WS. Thyroid lymphomas stage IE and IIE: comparative results for radiotherapy only, combination chemotherapy only, and multimodality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; **12**: 1807-12.
10. Makepace AR, Fermont DC, Bennett MH. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Clin Radiol* 1987; **38**: 277-81.
11. Anscombe AM, Wright DH. Primary malignant lymphoma of the thyroid – a tumor of mucosa-associated lymphoid tissue: review of seventy-six cases. *Histopathology* 1985; **9**: 81-97.
12. Holm L-E, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *New Engl J Med* 1985; **312**: 601-4.
13. Hyek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988; **19**: 1315-26.
14. Hamburger JI, Miller M, Kini SR. Lymphoma of the thyroid. *Ann Int Med* 1983; **99**: 685-93.
15. Rosen TB, Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Chua R, Simpson WJ. The role of surgery in the management of thyroid lymphoma. *Surgery* 1988; **104**: 1095-9.

16. Lennert K, Mohri N, Stein H, Kaiseling E. The histology of malignant lymphoma. *Br J Haematol* 1975; **31** Suppl: 193-203.
17. Carbone PP, Kaplan HS, Musshof K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; **31**: 1860-61.
18. Bagley CM, DeVita VT Jr, Berard CW, Canellos GP. Advanced lymphosarcoma: intensive cyclical combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Ann Int Med* 1972; **76**: 227-34.
19. Armitage JO, Dick FR, Cordeir MP, Garneau SC, Platz CE, Slyn en DJ. Predicting therapeutic outcome in patients with diffuse histiocytic lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). *Cancer* 1982; **50**: 1695-702.
20. Sirota DK, Segal RL. Primary lymphomas of the thyroid gland. *JAMA* 1979; **242**: 1743-6.
21. Kasagi K, Hatabu H, Tokuda Y et al. Lymphoproliferative disorders of the thyroid gland: radiological appearances. *Br J Radiol* 1991; **64**: 569-75.
22. Takashima S, Ikezoe J, Morimoto S et al. Primary thyroid lymphoma: evaluation with CT. *Radiology* 1988; **168**: 765-8.
23. Shibata T, Noma S, Nakano Y, Konishi J. Primary thyroid lymphoma: MR appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1991; **15**: 629-33.
24. Rasbach DA, Mondschein MS, Harris NL, Kaufman DS, Wang CA. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinical and pathologic study of twenty cases. *Surgery* 1985; **98**: 1166-70.
25. Marwaha RK, Pritchard J. Primary thyroid lymphoma in childhood: treatment with chemotherapy alone. *Pediatr Hematol Oncol* 1990; **7**: 383-8.
26. Leedman PJ, Sheridan WP, Downey WF, Fox RM, Martin FI. Combination chemotherapy as single modality therapy for stage IE and IIE thyroid lymphoma. *Med J Aust* 1990; **152**: 40-3.
27. Butler JS Jr, Brady LW, Amendola BE. Lymphoma of the thyroid: report of five cases and review. *Am J Clin Oncol* 1990; **13**: 64-9.

