

ДИФЕРЕНТОВАНИ ТИРЕОИДНИ КАРЦИНОМ У ПРЕТХОДНО ИСПОЉЕНОЈ АУТОИМУНСКОЈ ТИРЕОИДНОЈ БОЛЕСТИ

Јасмина ЂИРИЋ, Биљана БЕЛЕСЛИН-НЕДЕЉКОВИЋ

Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Аутоимунске тиреоидне болести су често удружене са диферентованим тиреоидним карциномима. Улога аутоимунских феномена у настанку и клиничком току коегзистирајућих папиларних и фоликулских карцинома је и даље контроверзна. Код болесника са Грејвсовом болешћу преваленција палпабилних тиреоидних нодуса је 15,8%, а применом ултрасонографије преваленција се повећава до 33,6%. Будући да је учесталост малигнитета у палпабилним тиреоидним нодусима код болесника са Грејвсовом болешћу 16,9% (око три пута већа него у општој популацији), изгледа да тиреоидни нодуси дијагностиковани код ових болесника носе већи ризик за настанак малигнитета. Осим тога, радиотерапија за Грејвсову болест је удружена са повећањем инциденције тиреоидних карцинома, како наводе неки аутори у својим студијама. Међутим, ове студије не могу да потврде карциногени ефекат лечења радиојодом, будући да се накнадни раст окултних карцинома не може искључити. Учесталост заједничког јављања Хашимотовог тиреоидитиса и диферентованих тиреоидних карцинома је око 30%. Хашимотов тиреоидитис не утиче на дијагностиковање и лечење папиларног тиреоидног карцинома. Честа појава диферентованих тиреоидних карцинома у Грејвсовој болести и Хашимотовом тиреоидитису отвара могућност да неки заједнички патогенетски механизми могу бити укључени у развој ових болести.

Кључне речи: аутоимунска тиреоидна болест; тиреоидни карцином; Грејвсова болест; Хашимотов тиреоидитис

УВОД

Диферентовани тиреоидни карциноми (ДТК) су често удружени не само са токсичном мултинодушном струмом и аутономним функционалним аденомом, већ и са аутоимунским тиреоидним болестима. Значај аутоимунске агресије за појаву и исход ових карцинома, међутим, још није довољно познат.

ДИФЕРЕНТОВАНИ ТИРЕОИДНИ КАРЦИНОМИ КОД АУТОИМУНСКОГ ХИПЕРТИРЕОИДИЗМА

Аутоимунски хипертиреозидизам (*Morbus Graves-Basedow*) према дефиницији обухвата хиперметаболизам, дифузну струму, офталмопатију и дермопатију. Због тога се најчешће особама са Грејвсовом болешћу (ГБ) није саветовао ултрасонографски преглед штитасте жлезде као неопходан, поготово ако палпацијом нодус није откривен. Од времена првог описаног случаја удружености ГБ и тиреоидног карцинома 1948. године [1] до сада овај став се доста променио. Томе је највише допринела широка примена високорезолуцијског ултрасонографа у прегледима, који су потврдили значајно већу пре валенцију тиреоидних нодуса у штитастој жлезди код опште популације, као и код особа са хипертиреозидизмом. Већа учесталост хируршког лечења тиреоидних нодуса омогућила је увид у реално већу пре валенцију тиреоидних карцинома не само код опште популације, већ и код особа са хипертиреозидизмом. Ова чињеница је од посебног значаја јер се тиреоидни карцином код особа са ГБ сматрао ретким, тако да је и ризик био потцењен, као и због могућих заједничких патогенетских механизма његовог настанка.

Преваленција палпабилних тиреоидних нодуса код опште популације је 3,2-4,7% [2]. Коришћење

ултрасонографије показало је да је преваленција тиреоидних нодуса много већа код опште популације – 27% [3]. Преваленција палпабилних нодуса у ГБ је 15,8%, три пута већа него код опште популације [4], а ултрасонографским прегледом се повећава на 33,6% [5]. Код више од 50% болесника ови нодуси се развијају *de novo* током ултрасонографског праћења болести.

Иако је стопа преваленције нодуса штитасте жлезде велика, тиреоидни карциноми нису чести малигни тумори. Код опште популације око 5% палпабилних нодуса су малигни, док се у ГБ јављају код 17% болесника [6]. Код 90% болесника настају ДТК, а у крајевима са довољним уносом јода папиларни карциноми чине 80-90% свих ДТК. Настају углавном из малих, окултних карцинома, прогредирајући до клинички уочљивих. Укупна преваленција окултних и клинички манифестних тиреоидних карцинома код ГБ је 4% (0-9,8%). Због тога је од значаја размотрити да ли аутоимунски процес може поспешити и прогресију карцинома из окултног у клинички манифестни карцином, да ли је такав карцином агресивнији, те да ли је његова појава условљена начином лечења хипертиреозидизма.

Будући да се малигни палпабилни нодуси три пута чешће јављају код болесника са ГБ него код опште популације, нодуси откривени код особа оболелих од Грејвсовог хипертиреозидизма носе много већи ризик за настанак малигнитета него нодуси код еутиреозидних болесника [6, 7]. Болесници са ГБ имају чешће удаљене метастазе у тренутку постављања дијагнозе него еутиреозидни, а перзистенција болести и смрт услед тиреоидног карцинома је такође већа. Кумулациони ризик за прогресију болести је три пута већи код особа са ГБ него код еутиреозидних болесника [8].

Радиоактивни јод (RAI) се посебно у Сједињеним Америчким Државама широко користи и код младе

популације у лечењу Грејвсовог хипертиреозидизма. С обзиром на то да за коришћење радиоактивне терапије увек мора постојати обазривост због могућег канцерогеног ефекта, неки аутори су се у својим студијама бавили проценом могућег утицаја уобичајених доза које се примењују у лечењу хипертиреозидизма на појаву тиреоидних карцинома. Резултати ових истраживања показују да су односи између лечења применом *RAI* и појаве карцинома врло променљиви. Неки аутори наводе мању стопу инциденције и мању агресивност тиреоидних карцинома дијагностикованих после примене *RAI* у односу на хируршко лечење [9], други не налазе разлике у стопи инциденције и mortalитета од карцинома откривених после примене *RAI* у односу на остале видове лечења [10], међутим, описују се и повећана инциденција и повећана стопа mortalитета у првих пет година после примене ове терапије [11].

Значи, без обзира на то што је примена *RAI* у лечењу хипертиреозидизма безбедна јер не доводи до значајног повећања mortalитета због карцинома, она ипак може бити праћена повећаном инциденцијом тиреоидних карцинома. Наведене студије не могу да раздвоје реалне могуће канцерогене ефекте примене *RAI* од могућности преегзистенције окултног тиреоидног карцинома који се касније клинички испољило. Због тога је од највећег значаја пре лечења ГБ применом *RAI* искључити постојање тиреоидних нодуса. Због свих изнетих чињеница о већој учесталости тиреоидних нодуса и ДТК у ГБ, као и њиховој већој агресивности, могућег напредовања неоткривеног окултног карцинома после терапије *RAI*, саветује се да се пре одлуке о начину лечења код свих болесника уради ултрасонографски преглед и, уколико се нодус утврди, учини аспирациона биопсија танком иглом да би се искључила могућност постојања карцинома. Уколико је став цитолога да није апсолутно сигурно искључено присуство тиреоидног карцинома, хируршко лечење треба да буде прави избор. Ако се карцином утврди, саветује се агресивно хируршко лечење и даље надгледање ових болесника, код којих постоји висок ризик за напредовање болести [8, 12].

Разлог повезаности ГБ и тиреоидних карцинома могао би се потражити у заједничком активатору раста и функције тиреоцита – антителима рецептора тиреостимулишућег хормона (*TSHRAI*). Бенигни и малигни тиреоидни нодуси углавном показују експресију *TSHR*, што омогућава да након везивања за рецептор *TSHRAI* испоље свој промотивни ефекат на раст и функцију, као и у Грејвсовој хипертиреозиди [13]. Неки аутори наводе да је присуство *TSHRAI* везано за чешћу појаву ГБ и неповољнији ток болести код особа оперисаних због ДТК, док други запажају да њихово присуство, као и анамнеза о ранијем аутоимунском тиреоидном процесу могу имати протективни ефекат на исход ДТК [14]. *TSHRAI* су хетерогена у односу на концентрацију у серуму, везивање за *TSHR* и биолошке ефекте. Везивањем за различите епитопе *TSHR* и изменом конформације рецептора ова антитела остварују различите интеракције и ефекте активационих мутација [15, 16]. Активирају се различити путеви сигнализације и постижу разноврсни ефекти на раст, функцију и преживљавање ти-

реоцита [17, 18]. Осим директним начином, ови ефекти се могу остварити и индиректним путем – деловањем *TSHRAI* на факторе раста, који даље стимулишу раст тиреоцита. Међу таквим утицајима од значаја су поспешивање експресије инсулинских рецептора у тиреоцитима, преко којих могу деловати тзв. *insulin-like* фактори раста (*insulin-like growth factor – IGF*) система [19], и стимулација ангиогенезе преко фактора раста васкуларног ендотела и њиховог сродног рецептора у тиреоидним ћелијама (*flt-1* и *Flk-1* – домен рецептора везан за киназу) [20].

ДИФЕРЕНТОВАНИ ТИРЕОИДНИ КАРЦИНОМИ КОД ХАШИМОТОВОГ ТИРЕОИДИТИСА

Хашимотов тиреоидитис (*HT*) настаје код око 5% опште популације. Учесталост удружености Хашимотовог тиреоидитиса и ДТК је 24-32% [21, 22], у зависности од тога да ли је код испитаних болесника утврђен и солитарни хладни нодус. Сензитивност цитологије у дијагностиковању папиларног карцинома код *HT* је 92%, док је дијагностиковање хиперпластичног фоликулског и хиперпластичног карцинома Хуртлеових ћелија (*Hurthle cell*) у нодусима некада немогуће и може довести до лажно мање инциденције карцинома код *HT*.

Иако је јасно да за удруженост ДТК и тиреоидитиса може постојати разлог а не само случајност, још ни су познати додирни патогенетски механизми. Нема довољних доказа да је молекулска основа за удруженост тиреоидитиса и карцинома *RET/PTC* преуређење типично за папиларне тиреоидне карциноме, али су утврђене фокусне *PTC* сличне нуклеусне измене код *HT* [23]. Постоји преклапање у морфолошкој слици, имунохистохемијском и молекулском профилу између папиларног тиреоидног карцинома и *HT*. Тиреоидитис често крије генетске реаранжмане (субмикроскопски фокуси) удружене и специфичне за папиларне тиреоидне карциноме. Анализом особина молекула утврђено је да код болесника са *HT* постоји експресија галектина 3, као и других молекулских показатеља тумора (*HBME-1*, *c-met*, *cyclin-D1*, *cytokeratin 19*, фибронектин-1 и *CITED1*), учесника у малигној трансформацији и дерегулацији ћелијског раста [23, 24], који указују на могућу рану, фокусну премалигну трансформацију. У неким галектин 3 позитивним фоликулским ћелијама уочен је губитак хетерозиготности алела хромозомског региона специфичног за карцином. На основу доказаних особина молекула може се прецизније издвојити *HT* са канцерским прекурсорима и несумњивим тиреоидним микрокарциномима од оних са типичном сликом хроничног аутоимунског тиреоидитиса [24]. Честа експресија *p63* протеина код папиларног карцинома и *HT* такође се наводи као могућа патобиолошка веза [25].

ЗАКЉУЧАК

Чешћа удруженост ДТК и аутоимунских тиреоидних болести обавезује нас да се на основу допунских

испитивања (ултрасонографија, аспирациона биопсија танком иглом) одредимо за најбезбеднији начин лечења болесника с овим обољењем.

ЛИТЕРАТУРА

- Pemberton JD, Black BM. The association of carcinoma of the thyroid gland and exophthalmic goiter. *Surg Clin North Amer* 1948; 28:935-2.
- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15 year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69:537-42.
- Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 181:683-7.
- Dobyns BM, Sheline GF, Workman JB, Edythalena AT, McConahay WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:976-98.
- Cantalamesa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V Castagnone D. Thyroid nodules in Graves' disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1999; 159:1705-8.
- Mazzaferrri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Eng J Med* 1993; 328:553-9.
- Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risks in patients with cold thyroid nodules. Relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93:363-9.
- Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2805-9.
- Ozaki O, Ito K, Mimura T, et al. Thyroid carcinoma after radioactive iodine therapy for Graves' disease. *World J Surg* 1994; 18:518-1.
- Dobyns BM, Sheline GF, Workman JB, Edythalena AT, McConahay WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:976-8.
- Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *JAMA* 1998; 280:347-5.
- Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filletti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2001; 55:711-8.
- Potter E, Horn R, Scheumann GFW, et al. Western blot analysis of thyrotropin receptor expression in human thyroid tumors and correlation with TSH-binding. *Biochim Biophys Res Commun* 1994; 205:361-7.
- Souza SL. Impact of previous thyroid autoimmune disease on prognosis of patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2004; 13:491-5.
- Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH)-releasing hormone receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocrine Rev* 1998; 19:673-6.
- Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocrine Rev* 1988; 9:106-20.
- Huber GK, Safirstain R, Neufeld D, Davies TF. Thyrotropin receptor antibodies induce human thyroid cell growth and c-fos activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:1142-7.
- Kashima K, Yokoyama S, Daa T, Takahashi K, Nakayama I, Noguchi S. C-myc expression is associated with increased proliferation activity in thyroid follicular cells of Graves' disease as stimulated by autoantibodies. *Europ J Endocrinol* 1996; 135:69-76.
- Belfiore A, Pandini G, Vella V, Squatrito S, Vigneri R. Insulin/IGF-I hybrid receptors play a major role in IGF-I signalling in thyroid cancer. *Biochemie* 1999; 81:403-7.
- Sato K, Yamazaki K, Shizume K, et al. Stimulation by thyroid-stimulating hormone and Graves' immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and *flt* mRNA expression in the rat thyroid in vivo. *J Clin Invest* 1995; 96:1295-302.
- Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Coexisting Hashimoto's thyroiditis with differentiated thyroid cancer and benign thyroid disease: indications for thyroidectomy. *Chir Ital* 2003; 55:365-72.
- Ott RA, Calandra DB, McCall, Shah KH, Lawrence AM, Paloyan E. The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. *Surgery* 1985; 98(6):1202-6.
- Prasad ML, Huang Y, Pellegata NS, de la Chapelle A, Kloos RT. Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma (PTC)-like nuclear alterations express molecular markers of PTC. *Histopathology* 2004; 45:39-46.
- Gasbarri A, Sciacchitano S, Marasco A, et al. Detection and molecular characterisation of thyroid cancer precursor lesions in a specific subset of Hashimoto's thyroiditis. *Br J Cancer* 2004; 91:1096-104.
- Unger P, Ewart M, Wang BY, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? *Hum Pathol* 2003; 34:764-9.

DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN PREVIOUSLY MANIFESTED AUTOIMMUNE THYROID DISEASE

Jasmina ĆIRIĆ, Biljana BELESLIN-NEDELJKOVIĆ

Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Autoimmune thyroid diseases are frequently associated with differentiated thyroid carcinomas. The role of autoimmune phenomena in the origin and clinical course of coexisting papillary and follicular carcinomas is still controversial. In Graves' patients, the prevalence of palpable thyroid nodules is 15.8%, and by using ultrasonography, the prevalence increases to 33.6%. Since the malignancy rate of palpable thyroid nodules in Graves' patients is 16.9%, approximately threefold higher than in general population, it seems that a thyroid nodule diagnosed in Graves' patients is at higher risk for malignancy. In addition, radioiodine therapy for Graves' disease was found to be associated with increased incidence of thyroid cancer in some studies. These studies however, were not able to confirm the carcinogenic effect of radioiodine therapy since the late growth of occult carcinomas could not be excluded. The frequency of the association of Hashimoto's thyroiditis and differentiated thyroid carcinomas is approximate-

ly 30%. The presence of coexistent Hashimoto's thyroiditis does not affect the diagnostic evaluation and management of papillary thyroid cancer. The frequent presentation of differentiated thyroid carcinomas in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis opens the possibility that some mutual pathogenetic mechanisms might be involved in the development of these diseases.

Key words: autoimmune thyroid disease; thyroid carcinoma; Graves' disease; Hashimoto's thyroiditis

Jasmina ĆIRIĆ
Institut za endokrinologiju, dijabetes i
bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Tel: 011 361 6317
E-mail: jaciric@eunet.yu

* Rad je saopšten na seminaru povodom kontinuirane medicinske edukacije 15. juna 2005. godine.