

Chronická lymfocytární tyreoiditida a karcinom štítné žlázy

Jan Krátký, Jan Jiskra

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Asociace mezi chronickou lymfocytární tyreoiditidou (CLT) a tyreoidálními karcinomy není stále objasněná. Přestože se v histologických vzorcích obě onemocnění vyskytují často současně, není dosud jasné, zdali lze považovat CLT za rizikový faktor vzniku tyreoidální malignity. Tento souhrnný článek se zaměřuje na známé epidemiologické a molekulárně genetické souvislosti mezi oběma onemocněními. Většina studií poukazuje na signifikantní asociaci tyreoidálních karcinomů s pozitivními protilátkami proti tyreoglobulinu a s histologickým nálezem CLT. Obě onemocnění sdílejí i některé rizikové faktory (častější výskyt u žen, v oblastech s dostatečným zásobením jodem a u pacientů po aktinoterapii v oblasti krku) a molekulárně-genetické souvislosti. V karcinomech v terénu CLT se např. častěji nachází RET/PTC přeskupení, ale tuto mutaci lze prokázat často i v benigních lézích, jako je CLT. CLT se ukazuje jako pozitivní prognostický faktor u pacientů s diferencovanými tyreoidálními karcinomy. Je asociována s méně invazivními formami tumorů, nižším výskytem infiltrovaných lymfatických uzlin a nižším rizikem recurence onemocnění.

Klíčová slova: chronická lymfocytární tyreoiditida – protilátky proti štítné žláze – tyreoidální karcinom – tyreoidální uzel

Autoimmune thyroiditis and thyroid cancer

Summary

Association between autoimmune thyroiditis (CLT) and thyroid cancer remains not clear. Although both diseases often occur simultaneously in histological samples, it is not yet clear whether CLT can be regarded as a risk factor for thyroid malignancy. This review focus on the known epidemiological and molecular genetics links between both diseases. Most studies have shown a significant association between thyroid cancer and positive antibodies to thyroglobulin and histological evidence of CLT, as well. Both disorders share some risk factors (greater incidence in women, in areas with adequate supply of iodine and in patients after radiotherapy of the neck) and molecular genetics linkage. For example: RET/PTC rearrangements could be more often found in carcinomas associated with CLT, but this mutation could be found in benign lesions such as CLT, as well. CLT seems to be a positive prognostic factor in patients with differentiated thyroid cancer. It is associated with less invasive forms of tumor, lower occurrence of infiltrated lymphatic nodes and a lower risk of recurrence.

Keywords: antithyroid antibodies – autoimmune thyroiditis – thyroid cancer – thyroid nodule

Úvod

Tyreoidální karcinomy jsou nejčastější endokrinologickou malignitou. Celkově je jejich incidence relativně nízká (8,7/100 000 nových případů ročně) [1], přesto však jejich výskyt v posledních desetiletích výrazně stoupá. Příčinou se zdá být především zlepšení citlivosti moderních sonografických přístrojů, díky kterým jsme schopni časně diagnostikovat i drobné mikrokarcinomy, které by se nemusely jinak klinicky vůbec manifestovat. Tento trend se ukazuje např. na americké populaci, u níž se mezi roky 1973–2002 téměř ztrojnásobila incidence papilárního karcinomu (papillar thy-

roid cancer – PTC) [2]. PTC je nejčastější histologickou variantou, tvoří přibližně 86 % ze všech tyreoidálních malignit [3].

Štítná žláza patří mezi orgány, které jsou postižené autoimunitním onemocněním nejčastěji [4]. Prevalence chronické lymfocytární tyreoiditidy (CLT) se v obecné populaci odhaduje celosvětově na 5–10 %, přičemž ženy jsou postiženy asi 5krát častěji než muži a riziko onemocnění stoupá s věkem [5]. Onemocnění je charakterizováno infiltrací žlázy zánětlivými buňkami – především T-lymfocyty, degradací folikulárních buněk, které jsou nahrazovány zánětlivými buňkami a fibró-

zou. Pro toto onemocnění je patognomická přítomnost autoprotilátek proti tyreoidální peroxidáze (antiTPO) a tyreoglobulinu (antiTG). Zánětlivé změny často vyvolávají poruchu funkce štítné žlázy – nejčastěji hypotyreózu a mohou vést k atrofii žlázy, nebo naopak k tvorbě strumy.

Vztah mezi chronickým zánětem a zvýšeným rizikem nádorového onemocnění byl již jednoznačně prokázán u některých lidských malignit. Příkladem jsou kolorektální karcinom v terénu idiopatických střevních zánětů, hepatocelulární karcinom v terénu chronické virové hepatitidy B a C, karcinom děložního čípku v souvislosti s infekcí lidským papillomavirem, karcinom žaludku u pacientů s *Helicobacter pylori* pozitivní gastritidou, nebo chronická ezofagitida a karcinom jícnu [6]. Dlouhodobá stimulace zánětem, lokální imunologické změny, produkce cytokinů a kyslíkových radikálů tedy mohou v určitých situacích napomáhat kancerogenezi. Souvislost mezi autoimunitním onemocněním štítné žlázy a rozvojem tyreoidálního karcinomu je však dlouhodobě diskutovaný problém, na který má mnoho odborníků odlišný názor.

Chronická lymfocytární tyreoiditida a riziko karcinomu štítné žlázy

Možnou souvislost mezi tyreoidálními karcinomy a CLT poprvé popsali Dailey et al již v roce 1955 [7]. Na základě častých histopatologických nálezů tyreoidálních tumorů s okolní lymfocytární infiltrací bylo vysloveno podezření na možnou kauzální souvislost mezi CLT a tyreoidální kancerogenezi. Od té doby bylo publikováno mnoho prací, jejichž výsledky ukazují na možný vztah mezi těmito onemocněními. Jednotlivé práce se však lišily svojí metodikou, především definicí kritérií CLT (histologická verifikace, cytologická verifikace, pozitivita protilátek). Rozsáhlá metaanalýza Lee et al publikovaná v roce 2013, která zahrnovala celkem 10 648 PTC, prokázala signifikantní asociaci mezi PTC a histologicky verifikovanou CLT. Histologické známky CLT byly nalezeny u 23,2 % PTC [8]. Také Liu et al našli ve studii s 6 432 pacienty výrazně vyšší incidenci PTC u pacientů s histologicky prokázanou CLT v porovnání s pacienty bez CLT (44 % vs 22 %) [9]. Koincidence obou onemocnění se zdá být zřejmá, přesto však nelze považovat CLT za jednoznačný rizikový faktor tyreoidální malignity. Je třeba si uvědomit, že zánětlivá infiltrace vzniká v okolí většiny maligních nádorů a může představovat „fyziologickou“ odezvu organismu na přítomnost patologických buněk tumoru [10]. Častý výskyt CLT v souvislosti s PTC můžeme tedy vysvětlit i jako sekundární reaktivní zánět vyvolaný nádorovou tkání. Další faktor, který může potenciálně způsobit častější záchyt karcinomu u pacientů s CLT, je fakt, že pacienti léčení s CLT jsou pravidelně sonograficky vyšetřováni. Pravděpodobnost záchytu malého, asymptomatického mikrokarcinomu je tedy u nich výrazně vyšší v porovnání s nesledovanou populací.

Vztah mezi tyreoidálními autoprotilátkami a rizikem PTC je také kontroverzní. Azizi et al a Kim et al shodně

zjistili souvislost mezi pozitivitou antiTG a výskytem tyreoidálních karcinomů. V obou studiích byla signifikantně vyšší frekvence pozitivních antiTG ve skupině pacientů s tyreoidálními karcinomy v porovnání s pacienty s benigními uzly. Zajímavé je, že v obou pracích nebyla pozorována asociace tyreoidálních malignit s pozitivitou antiTPO [11,12]. U pacientů s pozitivními protilátkami proti štítné žláze (antiTg nebo antiTPO) se také častěji vyskytoval suspektní výsledek cytologie při tenkojehlové aspirační biopsii [13]. Naopak Fiore et al neprokázali žádnou asociaci mezi pozitivitou anti-tyreoidálních protilátek a cytologickým nebo histologickým nálezem PTC, a to i přesto, že lymfocytární infiltrace v okolí uzlu byla v jejich studii výrazně asociovaná s diagnózou PTC [14].

Druhá nejčastější histopatologická varianta tyreoidálního karcinomu – folikulární karcinom (follicular thyroid carcinoma – FTC) se vyskytuje výrazně méně ve vazbě s autoimunitními záněty štítné žlázy. Loh et al našli histologické známky CLT u 22 % pacientů s PTC, ale pouze u 4,5 % pacientů s FTC [15]. Také antityreoidální protilátky nebývají tak často pozitivní u pacientů s FTC v porovnání s pacienty s PTC [16].

Vztah Graves-Basedowovy choroby (GBT) a tyreoidálních karcinomů je také nejasný a v literatuře není k tomuto tématu dostatek dat. Zdá se však, že nodózní přestavba v terénu GBT je spojena s vyšším rizikem malignity [17] a že vysoký titr aktivujících protilátek proti TSH receptoru může stimulovat buňky tumoru podobně jako vysoká hladina TSH (thyroid-stimulating hormone), a tím zvyšovat růst, invazivitu a agresivitu tumoru [18]. Svou roli mohou hrát i tyreostatika. Dlouhodobá léčba tyreostatiky je považována za rizikový faktor vzniku karcinomu štítné žlázy.

Kromě již popsanych epidemiologických souvislostí sdílejí obě onemocnění i některé rizikové faktory a molekulárně-genetické rysy. PTC se obdobně jako CLT častěji vyskytuje u žen, v souvislosti s expozicí ionizujícímu záření a v oblastech s dostatečným příjmem jodu [19].

Molekulárně-biologické pozadí vztahu PTC a CLT

Existují různé hypotézy, jak se mohou vzájemně ovlivňovat tumory štítné žlázy a autoimunitní zánět. CLT je charakterizována proliferujícími uzly a buněčnými a jadernými změnami, které jsou podobné změnám v buňkách PTC [18,19]. V důsledku zánětlivých změn ubývají normální folikulární buňky a jsou nahrazovány mononukleáry produkujícími různé chemokiny, cytokiny a růstové faktory. Tvorba těchto faktorů je pod kontrolou nuclear factor- κ B (NF- κ B). Zvýšená aktivita NF- κ B v reziduálních tyreocytech může způsobit zvýšenou vnímavost k maligní transformaci [21].

Nejčastěji nalézané mutace v buňkách PTC a ostatních tyreoidálních karcinomů se nachází v signalizační kaskádě RET/RAS/BRAF.

Z pohledu vztahu CLT a PTC je zajímavý především RET/PTC přesmyk, jehož produktem je trvale aktivní re-

ceptor spřažený s tyrozinkinázou. Nejenže je RET/PTC přeskupení frekventnější v tumorech v terénu CLT [22], ale bylo nalezeno i v benigních lézích, konkrétně i v CLT. Nabízí se 3 hypotetické mechanismy vysvětlující, proč je RET/PTC přesmyk spojen s tyreoidálními tumory v terénu zánětu:

- chronický zánět působí jako zdroj reaktivních kyslíkových radikálů a dalších mutagenních látek, které poškozují DNA a zvyšují pravděpodobnost náhodného vytvoření RET/PTC přesmyku
- přítomnost RET/PTC přesmyku může být zdrojem dalších prozánětlivých transkripčních faktorů, které vedou k okolní zánětlivé reakci a
- molekuly produkované zánětem prodlužují přežití tyreocytů s náhodným výskytem RET/PTC přeskupení, a tím umožňují vznik dalších mutací, které v konečném důsledku mohou vést k rezistenci, k apoptóze a vzniku maligního tumoru [19,23]

Podle 1. a 3. hypotézy by CLT působila jako rizikový faktor rozvoje tyreoidálního tumoru, a to buď přímým mutagenním účinkem anebo mechanismem navození imunologické tolerance náhodně vzniklých mutací.

Vůbec nejčastější mutací vyskytující se v PTC je bodová mutace serin/treoninové kinázy BRAF^{V600E}, která vede k trvalé fosforylační aktivitě proteinu. Tato mutace je však asociovaná s nižším výskytem CLT v pozadí tumoru [24].

CLT a prognóza tyreoidálních karcinomů

Buněčná imunitní odpověď hraje klíčovou roli v potlačení růstu a lokálního i vzdáleného šíření nádorové tkáně. Cytotoxické CD8 T-lymfocyty a NK buňky brání růstu tumoru indukci apoptózy v nádorových buňkách. Ty naopak pomocí cytokinů přitahují regulační T-lymfocyty, které potlačují protinádorovou aktivitu cytotoxických T-lymfocytů a NK buněk. Zdá se, že nerovnováha mezi aktivitou protinádorových a supresorových imunitních buněk výrazně ovlivňuje proces karcinogeneze a následného šíření tumoru [25].

Většina studií poukazuje na protektivní účinek CLT u pacientů s PTC. Ti mají nižší riziko lokálního šíření, nižší riziko šíření do lokálních lymfatických uzlin a lepší dlouhodobou prognózu. V již zmíněné metaanalýze Lee et al byla extratyroidální invaze tumoru a přítomnost pozitivních lymfatických uzlin asociovaná s absencí CLT, pacienti s CLT měli delší interval bez recidivy onemocnění. CLT však byla spojena s vyšším výskytem multifokálního onemocnění, přítomnost CLT neměla vliv na velikost primárního ložiska [8]. Naopak tyreoidální tumory s pozitivní mutací BRAF^{V600E}, které jsou asociované s nižší koincidenčí CLT, mají častější postižení lymfatických uzlin a bývají spojené s horší celkovou prognózou [24].

Tato data nasvědčují, že buňky diferencovaných tumorů štítné žlázy, které exprimují obdobné povrchové antigeny jako zdravé folikulární buňky, mohou být destruovány CLT podobným způsobem jako nor-

mální tyreocyty v případě CLT. U níže diferencovaných a anaplastických karcinomů je však situace odlišná. Vyšší denzita tumorasociovaných makrofágů v okolí nediferencovaného tumoru je spojena s horší prognózou [26]. Je tedy zřejmé, že samotná přítomnost imunitních buněk není dostatečná ke zlepšení protinádorové imunity, podstatné je především celé mikroprostředí ovlivněné vzájemným vztahem imunitního systému a nádorových buněk.

Závěr

Epidemiologická data a některé molekulárně-biologické podobnosti ukazují, že existuje souvislost mezi tyreoidálními tumory a CLT. Nelze však s jistotou tvrdit, že samotná CLT je rizikovým faktorem pro vznik tyreoidálních malignit. K potvrzení této úvahy jsou zapotřebí další prospektivní studie, které musí být vzhledem k vysoké incidenci CLT, a naopak nízké incidenci tyreoidálních tumorů provedeny na rozsáhlé populaci. Zdá se, že přítomnost CLT může být pozitivním prognostickým markerem pro pacienty s diferencovanými tyreoidálními karcinomy.

Literatura

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167–214.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006; 295(18): 2164–2167.
3. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): 564–570.
4. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR et al. Epidemiology and Estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84(3): 223–243.
5. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2012; 42(2): 252–265.
6. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357(9255): 539–545.
7. Dailey ME, Lindsay S, Skahan R. Relation of thyroid neoplasms Hashimoto's disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg* 1955; 70(2): 291–297.
8. Lee JH, Kim Y, Choi JW et al. The Association Between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(3): 343–349.
9. Liu X, Zhu L, Cui D et al. Histologically Confirmed Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with Different Stages of Papillary Thyroid Carcinoma in a Cohort Consecutive Chinese. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:769294. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/769294>.
10. Shu S, Plautz GE, Krauss JC et al. Tumor immunology. *JAMA* 1997; 278(22): 1972–1981.
11. Azizi G, Keller JM, Lewis M et al. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(6): 845–852.
12. Kim EC, Lim DJ, Baek KH et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid* 2010; 20(8): 885–891.
13. Boi F, Lai ML, Marziano B et al. High prevalence of suspicious cytology in thyroid nodules associated with positive thyroid autoantibodies. *Eur J Endocrinol*. 2005; 153(5): 637–642.
14. Fiore E, Rago T, Scutari M et al. Papillary thyroid cancer, although Strongly associated with lymphocytic infiltration on histology, is only weakly predicted by serum thyroid auto-antibodies in patients with nodular thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(4): 344–351.

15. Loh KC, Greenspan FS, Dong F et al. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of Patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2): 458–463.
16. Souza SL, Montalli da Assumpção LV, Ward LS. Impact of previous thyroid autoimmune diseases on prognosis of Patients with well-Differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2003; 13(5): 491–495.
17. Tam AA, Kaya C, Kiliç FB et al. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58(9): 933–938.
18. Belfiore A, Russo D, Vigneri R et al. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(6): 711–718.
19. Cunha LL, Ferreira RC, Marcello MA et al. Clinical and pathological implications of concurrent disorders and Autoimmune thyroid papillary thyroid cancer. *J Thyroid Res* 2011; 2011: 387062. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4061/2011/387062>>.
20. Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(4): 405–413.
21. Pacifico F, Leonardi A. Role of NF-κB in the thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 321(1): 29–35.
22. Muzza M, Degl'innocenti D, Colombo C et al. The tight Relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(5): 702–708.

23. Guarino V, Castellon MD, Avilla E et al. Thyroid Cancer and Inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 321(1): 94–102.
24. Kim SK, Song KH, Lim SO et al. Clinical and pathological features and the BRAF mutation in patients with papillary thyroid carcinoma with and without Hashimoto thyroiditis. *Thyroid* 2009; 19(2): 137–141.
25. Weber F. Lymphocytes and thyroid cancer: more to it Than Meets the Eye? *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(3): C1–C5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/ERC-14-0229>>.
26. Cunha LL, Marcello MA, Ward LS. The role of the inflammatory microenvironment in thyroid carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(3): R85–R103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/ERC-13-0431>>.

MUDr. Jan Krátký

✉ jan.kratky@vfn.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 19. 8. 2015

Přijato po recenzi 25. 9. 2015

Česká internistická společnost ČLS JEP Vás zve na

CYKLUS SEMINÁŘŮ



14.

nterna

informans



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST

5. 10. 2015 – Plzeň ■ 6. 10. 2015 – Hradec Králové ■ 8. 10. 2015 – Brno
22. 10. 2015 – Ústí nad Labem ■ 3. 11. 2015 – Ostrava ■ 4. 11. 2015 – Praha

Léčba diabetu ve 21. století • Pacient se srdečním selháním v ordinaci internisty – návod v příkladech z praxe • Současné možnosti léčby žilního tromboembolizmu v kazuistikách • Statinová intolerance • Céliakální sprue • Novinky v gastroenterologii: Nová terapie IBD • 1993, 1997 a 2015 – přelomové roky diabetologie

www.interna-informans.cz