

## Можливі механізми асоціації тиреоїдиту та папілярної карциноми щитоподібної залози

Т.М. Мишуніна, М.Д. Тронько

ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України”, Київ;  
e-mail: [tmetail@ukr.net](mailto:tmetail@ukr.net)

*В огляді детально аналізуються вплив чинників середовища, а також можливі перехресні молекулярно-біологічні, гормональні, гістологічні та імунологічні механізми, що призводять до виникнення папілярної карциноми щитоподібної залози та супутнього їй хронічного автоімунного тиреоїдиту. Ключові слова: папілярна карцинома; хронічний тиреоїдит; позапухлинна тканина щитоподібної залози.*

Концепція, яка оснований на висновках, що чинники оточення пухлини різного генезу відіграють важливу роль у її розвитку та метастазуванні, існує давно і тиреоїдні пухлини, в цьому сенсі, безумовно, не виняток. Водночас свідчення про вплив патологічних змін у позапухлинній тканині щитоподібної залози (ЩЗ) за наявності злоякісної пухлини на характеристики останньої неоднозначні. При цьому вивчення асоціації супутньої тиреоїдної патології та злоякісних пухлин стосувалося і стосується майже виключно папілярної карциноми (ПК) і, в більшості випадків, впливу хронічного тиреоїдиту на її виникнення та формування агресивності [1-5]. Однак і ця інформація часто є суперечливою, бо за одними даними наявність супутнього тиреоїдиту є сприятливим чинником перебігу онкологічного захворювання [6-8], за іншими – пухлина на тлі хронічного автоімунного тиреоїдиту проявляє лише окремі сприятливі властивості [9] чи біологічні характеристики ПК і перебіг захворювання не залежать від наявності тиреоїдиту, який не має ніякого впливу на прогресування злоякісної пухлини ЩЗ [5, 10-15]. Існують також дані, що ПК може мати гірший клінічний перебіг у певної частини хворих з хронічним

тиреоїдитом [16] чи ефект останнього залежить від тяжкості його перебігу [17].

Незважаючи на широке обговорення питання існування підвищеного ризику виникнення ПК у разі вже існуючого тиреоїдиту (відносний ризик за деякими даними може сягати 11,8) [18-20], а також можливих перехресних механізмів, що призводять до одночасного виникнення обох патологій [2, 8, 21-28], тісна кореляція між ПК та хронічним тиреоїдитом до цих пір ще викликає сумнівів [11, 29, 30]. Немає також точних пояснень щодо суперечності між висновками про підвищений ризик виникнення ПК за умов хронічного тиреоїдиту та висновками про сприятливіший прогноз хвороби у таких хворих [4, 25].

Щодо частоти розповсюдження хронічного тиреоїдиту як супутнього ПК, то нині більшість дослідників вважає її суттєвою, хоча на початку вивчення такої асоціації превалювала інша думка. Частота діагностування хронічного тиреоїдиту одночасно з ПК за об'єднаними даними літератури становить від 0,5 до 85 % [4, 6, 31, 32]. Такі значні відмінності, ймовірно, відображають як особливості патоморфологічного визначення, так і інтерпретації хронічного тиреоїдиту. Вважають, що неспецифічний лімфоцитарний

тиреоїдит, що рееструють в безпосередній близькості до пухлини, може являти собою перинеопластичене запалення, а не власне хронічний тиреоїдит. Крім того, поліпшення в останні десятиліття діагностичних можливостей, можливо, і призвело до збільшення ідентифікації як ПК, так і тиреоїдиту.

Показано, що у Кореї серед хворих на папілярний рак поширеність (стандартизована за віком) хронічного тиреоїдиту в останні роки збільшилася більш ніж у 4 рази для чоловіків і в 2 рази для жінок [33]. Паралельне підвищення частоти цих захворювань спостерігали також і в інших країнах [34-37]. Проте таке стрімке збільшення кількості хворих з асоційованими ПК і тиреоїдитом неможливо пояснити лише поліпшенням діагностики, бо поширеність інших супутніх тиреоїдних захворювань за той самий період залишилася сталою [33-35, 37].

Деякі автори пов'язують такий феномен зі зміною чинників ризику (чи їх поширеності) виникнення тиреоїдиту та ПК [38]. Так, збільшення випадків цих захворювань у північних регіонах Казахстану пов'язують з існуванням у цьому регіоні полігону для ядерних випробувань [39]. Хронічний тиреоїдит діагностували у 23 % випадків "післячорнобильських" ПК [40], проте частота його поширеності вкладається у параметри, що наведені вище для пацієнтів, які у більшості своїй не зазнавали радіаційного опромінення. Результати тривалого скринінгу населення територій, забруднених радіоактивними ізотопами внаслідок аварії на Чорнобильській атомній станції, не дає змогу однозначно вважати, що дія радіації призводить до збільшення поширеності хронічного тиреоїдиту [41], на противагу чітко встановленому факту підвищення захворюваності на папілярний рак ЩЗ [42].

Разом з радіаційним чинником розглядають також расові та статеві відмінності, генетичні і дієтичні чинники, які можуть впливати на динаміку збільшення випадків асоційованих ПК і хронічного тиреоїдиту [1, 15]. Так, відомо, що для корейської популяції

властиве більш високе споживання йоду, ніж для населення західних країн, і найвищий рівень захворюваності на рак ЩЗ [43]. Крім того вживання збагачених йодом продуктів харчування, в тому числі молока і морських водоростей, збільшується в країні впродовж останніх 30-40 років [44]. І хоча зв'язок між такою дією і виникненням ПК залишається незрозумілим, деякі автори все ж вважають, що збільшене споживання йоду може підвищити ризик виникнення пухлини [36, 45]. Як доказ наводять дані про вищий рівень йоду у сечі хворих на папілярний рак ЩЗ [46]. До того ж при дослідженні когорти хворих з Японії був встановлений позитивний зв'язок між споживанням морських водоростей і ризиком розвитку раку ЩЗ [47].

Кількісні зміни споживання йоду пропонують вважати також причиною збільшення частоти хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту у хворих з ПК. Результати досліджень, які були проведені в Аргентині [45], Італії [35] і Китаї [37], свідчать, що поширеність аутоімунного тиреоїдиту у хворих з ПК суттєво збільшилася після проведеної в країні йодної профілактики.

Вже не викликає сумнівів, що значущим етіопатогенетичним фактором розвитку хронічного тиреоїдиту є приналежність до жіночої статі, що пояснюється імуноотропною (властивість індукувати аутоімунні реакції підвищенням прозапальної активності активності Т-хелперів та активізації макрофагів) і тиреотропною (здатність посилювати ріст тиреоцитів) дією естрогенів. Останнє може бути причетним до розвитку злоякісної пухлини. Оскільки переважну більшість популяції хворих з папілярним раком ЩЗ з супутнім тиреоїдитом становлять жінки, то одним з головних чинників, що пояснюють асоціацію цих захворювань, є стать. Тому зрозуміло, що майже всі дослідники зазначають кількісне переважання жінок серед хворих з ПК, що асоційовані з хронічним тиреоїдитом [2, 3, 5-7, 19], хоча подекуди сповіщають про відсутність такої гендерної

різниці [48]. Співвідношення між кількістю жінок і чоловіків за різними даними суттєво різняться: 5,7:1 [49], 7,3:1 [13], 10,7:1 [25], 12,4:1 [14], 13,7:1 [15], 21,2:1 [6] і перевищує такий показник серед пацієнтів з ПК без супутнього хронічного тиреоїдиту. Водночас є повідомлення, що гендерний коефіцієнт для когорти хворих з асоційованими ПК і тиреоїдитом (3,0:1) нижчий, ніж при ПК без тиреоїдиту (4,0:1) чи лише з хронічним тиреоїдитом (6,5:1) [29]. Проте кількість осіб в останньому дослідженні була нечисельною.

Слід зазначити, що незважаючи на наведені факти, досі не існує єдиної думки, чи можна хронічний тиреоїдит розглядати як чинник, що сприяє розвитку ПК [33]. За одними даними ризик виникнення її підвищений після встановлення діагнозу тиреоїдиту, незалежно від інших супутніх захворювань [18, 20]. За іншими – зв'язок між тиреоїдитом, який діагностують за серологічними дослідженнями антитіл чи при цитологічних дослідженнях пунктатів, і карциномами відсутній [5, 11, 30]. Існує і така думка: хронічний лімфоцитарний тиреоїдит не є супутнім фоновим захворюванням, а реакцією тканини у відповідь на виникнення пухлини для гальмування її прогресії за рахунок автосенсибілізації тиреоїдних антигенів [29].

Натомість певні аналогічні генетичні та цитологічні зміни, що спостерігаються в ПК і за хронічного тиреоїдиту, дають змогу припустити, що пухлинне та автоімунне захворювання мають подібну патогенетичну основу, але молекулярні шляхи, що беруть участь у їх асоціації, досі не з'ясовані і це ускладнює вирішення питання про ймовірність того, що хронічний тиреоїдит є передраковим ураженням ЩЗ [1, 2, 49]. Одним з перших було висловлено припущення, що етіологічний зв'язок захворювань зумовлений їх єдиним клітинним джерелом – одна й та сама популяція плюрипотентних р63-позитивних ембріональних залишків стовбурових клітин [50]. У цих клітинах можуть відбуватися онкогенні зміни, що індукують виникнення ПК,

одночасно вони можуть викликати імунну реакцію, яка призводить до лімфоїдної інфільтрації та тиреоїдиту. Показано, що експресія р63 спостерігається як в пухлинних клітинах, так і в тиреоцитах при тиреоїдиті Хашимото.

Зроблена також спроба пояснити асоціацію папілярного раку та тиреоїдиту схожою за цих захворюваннях активацією метаболічного шляху PI3K/Akt (збільшення експресії p-Akt, Akt1 і Akt2). Це, ймовірно, призводить до пригнічення проапоптотичних механізмів і сприяє проліферації клітин з можливою малігнізацією [51]. Висока частота перегрупування онкогенів *RET/PTC1* і *RET/PTC3* виявлена як в ПК, так і в залозі пацієнтів з хронічним тиреоїдитом [49, 52], при цьому експресія реаранжованих *RET/PTC* вища в карциномах пацієнтів з асоційованим тиреоїдитом [22]. Водночас зазначають, що встановлення перебудов *RET/PTC* за хронічного тиреоїдиту може відображати наявність недіагностованих мікрокарцином [25]. В дослідженнях, де така можливість була виключена, в ПК і в тканині супутнього хронічного тиреоїдиту їх не виявлено на відміну від поширеності їх серед ПК, не пов'язаних з ним. Автори наголошують, якщо і існує зв'язок між тиреоїдитом і раком ЩЗ, в його молекулярній основі перегрупування *RET/PTC*, певно, ролі не відіграють [53]. Натомість визначивши підвищену експресію *RET*, *RAS* і *ERK* в пухлинних та оксифільних клітинах хронічного тиреоїдиту був зроблений висновок, що каскад *RET/PTC-RAS-BRAF* може бути залучений як до розвитку ПК, так і хронічного тиреоїдиту [53]. Отже, нині, коли більшість робіт з вивчення асоціації папілярного раку та хронічного тиреоїдиту базуються на клінічному ретроспективному аналізі, для того, щоб з'ясувати спірні питання щодо існування цих двох захворювань, які відбуваються в одному і тому ж органі, слід отримати додаткові молекулярно-біологічні чи генетичні докази [8].

Серед можливих механізмів, які можуть пояснити підвищений ризик виникнення ПК

на тлі тиреоїдиту, розглядають участь активних радикалів кисню (АРК) та, назагал, роль окисного стресу. Відомо, що вони є чинником ризику розвитку ПК [54, 55], незважаючи на те, що ЩЗ має чимало захисних механізмів протидії АРК, які сама продукує в нормальних умовах при синтезі тиреоїдних гормонів. Припускають, що за автоімунного тиреоїдиту при руйнуванні тиреоцитів внаслідок лімфоцитарної інфільтрації кількість «власних» АРК зменшується [56], а ті, що утворюються як побічний продукт імунних процесів в лімфоцитах, певно становлять ту критичну межу, при якій можливий початок процесів клітинної трансформації, зокрема, за геномними чи епігенетичними механізмами [57].

Як доказ автори наводять дані, що в ЩЗ хворих з ПК і хронічним тиреоїдитом в лімфоцитах підвищується експресія цілої низки генів, які задіяні у регуляції продукування АРК. В той же час у тиреоцитах посилюється експресія генів, які відповідають за їх елімінацію, проте руйнування нормальної тканини ЩЗ внаслідок цитотоксичного ефекту лімфоцитів знижує ефективність захисних антиоксидантних систем [27]. З іншого боку, активація імунних процесів у залозі хворих на рак і хронічний тиреоїдит у позапухлинній тканині та утворення великої кількості АРК може зменшувати метастатичний потенціал пухлини, що пояснює сприятливіший прогноз захворювання і знімає певні протиріччя між підвищеним ризиком виникнення ПК на тлі хронічного тиреоїдиту та меншою їх агресивністю порівняно з карциномами пацієнтів без тиреоїдиту. Це припущення ілюструється також даними щодо стану системи ще одного з компонентів окисного стресу – оксиду азоту. За наявності хронічного тиреоїдиту в позапухлинній тканині, де система оксиду азоту суттєво активована, утворення останнього в ПК менше порівняно з такою в пухлинах при відсутності тиреоїдиту в позапухлинній тканині [58].

Досліджуючи імунологічний зв'язок синхронного існування тиреоїдиту і папілярного раку ЩЗ, автори пропонують три

різні патогенетичні механізми, що базуються на клітинній імунній відповіді, яка може бути при інфільтрації ЩЗ Т- і В-клітинами, а також гуморальній імунній відповіді, що призводить до специфічної продукції антитіл. Розглядають зміни автоімунних реакцій внаслідок запалення, модуляцію імунітету щодо вже існуючих пухлинних клітин, а також розвиток імунної толерантності до злоякісної пухлини [26]. За однією з теорій, окремі трансформовані тиреоцити, які є потенційною мішенню для автоімунної деструкції, можуть адаптуватися до такого впливу за рахунок гальмування пухлинних генів-супресорів чи індукції онкогенів, що забезпечує виживання і проліферацію трансформованих тиреоїдних клітин. У свою чергу такі зміни є сигналом для імунної системи, яка у відповідь буде продовжувати підтримувати автоімунні процеси навколо клону проліферуючих клітин [4]. Утворення біля передбачуваного пухлинного осередку лімфоцитарних інфільтратів з реакційними центрами розглядають або як чинник розвитку пухлини, або як відповідь організму на вже існуючу пухлину [38].

Нині деякі автори схиляються до висновку, що зв'язок між хронічним тиреоїдитом та ПК є виключно антитіло-специфічним [59]. Так, встановлено, що у хворих з асоційованими ПК і хронічним тиреоїдитом вміст специфічних тиреоїдних антитіл у крові суттєво вищий, ніж у пацієнтів, які хворіють лише на тиреоїдит [19, 24]. При цьому зазначають, що лише підвищена концентрація антитіл до тиреоглобуліну (але не до тиреоїдної пероксидази) є незалежним чинником ризику виникнення ПК [23, 24, 60]. Цей висновок був підтверджений даними багатомірного аналізу при врахуванні віку і статі хворих [59]. Водночас високий рівень антитіл до тиреоглобуліну спостерігали і у пацієнтів з ПК без супутнього тиреоїдиту порівняно з хворими на тиреоїдит [6]. Отже і ці висновки не дають змогу однозначно стверджувати, що автоімунне захворювання сприяє виникненню ПК, бо немає доказових даних, які б

заперечували думку, що тиреоїдит Хашимото не визначає, а затримує розвиток раку, бо циркулюючі антитіла перешкоджають прогресії пухлин [26, 32, 38, 61].

Розглядається ще одна гіпотеза можливого виникнення ПК у хворих з хронічним тиреоїдитом. Вона стосується існуванню так званих гнізд солідних клітин (solid cell nest), деякі цитологічні характеристики яких подібні до таких пухлинних клітин. Ці гнізда часто зустрічаються в нормальній тканині ЩЗ, а також у залозі при наявності пухлини чи непухлинного ураження [62]. Зазначені клітини експресують p63 і є негативними щодо тиреоглобуліну і тиреоїдного транскрипційного фактора TTF-1 [75], а морфологічний зв'язок між ними і ПК був відмічений при встановленні подібних мутацій *BRAF V600E* як в гніздах солідних клітин, так і в прилеглий папілярній мікрокарциномі [63]. І хоча знайдене підтримує гістогенетичний зв'язок між ними, додаткові молекулярні дослідження є необхідними для підтвердження цієї теорії.

У хворих з тиреоїдитом Хашимото приблизно вдвічі частіше, ніж «класична» зустрічається мультифокальна ПК [32]; у 3 рази – її Warthin-подібний варіант, за якого мутації *BRAF* відбуваються рідше, ніж у «класичній» [64]. Слід також відмітити, що у пацієнтів з хронічним тиреоїдитом у два рази частіше, ніж у хворих без такого реестрували фолікулярну будову ПК [14], а її дифузно-склерозуючий варіант, який є однією з найагресивніших форм цього раку, як правило, супроводжується двобічним тиреоїдитом Хашимото [65].

Окремо варто зупинитися на можливому внеску гормональних чинників у виникнення асоціації ПК і хронічного тиреоїдиту. Досить довго вважали, що у разі виникнення злоякісної пухлини у ЩЗ концентрація у крові тиреоїдних гормонів, білків, що їх зв'язують, тиреоїдних антитіл і тиреотропного гормону (ТТГ) не зазнають суттєвих змін. Проте сучасні уявлення про ендокринологію тиреоїдного раку дещо змінилися. Про збільшення

вмісту специфічних тиреоїдних антитіл вже йшлося вище. Щодо концентрації ТТГ, то у крові частини хворих з ПК встановлено підвищення вмісту гормону, який, однак, може і не виходити за верхню межу референтних значень, але в середньому по групі пацієнтів перевищує такий у здорових осіб [66, 67]. Дані системного аналізу 5786 випадків захворювання на рак ЩЗ свідчать, що більш високий вміст ТТГ збільшує вірогідність розвитку злоякісної пухлини (відношення шансів 1,87-2,83 залежно від концентрації ТТГ) [68]. Встановлено, що продукт гена *FOXE1* – фактор транскрипції 2 (TTF-2), який відіграє вирішальну роль у морфогенезі ЩЗ і задіяний до того ж у метаболічному шляху ТТГ-цАМФ, що опосередковує дію тропного гормону на залозу, є також чинником ризику для виникнення раку ЩЗ [69].

Між тим у крові хворих з асоційованими тиреоїдитом і ПК концентрація ТТГ вірогідно вища порівняно з пацієнтами, які мають лише злоякісну пухлину [19, 25]. У разі хронічного тиреоїдиту виявили тіснішу кореляцію між вмістом ТТГ і наявністю ПК порівняно з групою хворих на тиреоїдит і вузловий зоб [24]. Вважають, що підвищений вміст ТТГ у пацієнтів з гіпотиреозом, що супроводжує тиреоїдит, може стимулювати проліферацію фолікулярного епітелію, сприяючи, тим самим, розвитку ПК [68, 70]. Автори наголошують, що на частоту ПК на тлі тиреоїдиту впливає не власне автоімунне захворювання (його імунологічні характеристики), а збільшення концентрації ТТГ [28]. Не всі дослідники притримуються цих висновків [22, 20], проте інші за результатами багатомірного аналізу (із врахуванням віку та статі пацієнтів) разом з прогностичною значимістю антитіл до тиреоглобуліну визнали, що вміст ТТГ вищий ніж 1 Од/мл є реальним предиктором розвитку ПК [19, 59]. Враховуючі це, сформульовано причину розходження даних різних авторів: негативні результати щодо ролі хронічного тиреоїдиту у виникненні ПК були отримані при обстеженні пацієнтів,

концентрація ТТГ у яких була невисокою у зв'язку з нетривалим існуванням захворювання і відсутністю гіпотиреозу [25].

Отже, аналіз сучасної літератури не дає змоги зробити виважений висновок щодо природи асоціації ПК і хронічного автоімунного тиреоїдиту. Висловлені навіть крайні точки зору: тиреоїдит, який має багато спільних з ПК морфологічних, імуногістохімічних і генетичних характеристик є мікроскопічним аналогом останньої [71] чи поєднання високодиференційованих форм раку ЩЗ і хронічного тиреоїдиту може бути просто збігом через високу частоту автоімунних захворювань [72].

Асоціація хронічного тиреоїдиту та ПК зустрічається у 2-3 рази частіше, ніж тиреоїдиту та інших пухлин ЩЗ [31, 35, 49]. Автоімунне захворювання та фолікулярну карциному реєструють у 0-20 % [4, 15, 73], за медулярної карциноми частота тиреоїдиту не перевищує 5 % [15, 74]. У дослідженнях, де реєстрували одночасну наявність тиреоїдних карцином і хронічного тиреоїдиту, не зафіксовано жодного випадку низькодиференційованої чи недиференційованої карциноми [15, 72]. Ці дані свідчать про певну специфічність розвитку автоімунного тиреоїдиту саме за ПК.

Дискусія про цитологічні і гістологічні критерії хронічного автоімунного тиреоїдиту починається з оцінки інтенсивності лімфоїдної інфільтрації тканини ЩЗ. Серед патогенетичних механізмів синхронного виникнення тиреоїдиту та тиреоїдного раку важливе місце відводять порушенням клітинних механізмів, що відбуваються при розвитку запалення [26], яке може бути канцерогенним чинником і наявне на самих ранніх стадіях трансформації та пухлинної прогресії [75]. Зважаючи на це, припускають, що процеси, які призводять до одночасного існування ПК і хронічного тиреоїдиту, носять прозапальний, а не автоімунний характер [22]. Проте більш слушною думкою є та, що запалення в ЩЗ і наступна імунна відповідь на нього провокує активацію автоімунних процесів. Вважають, що частіше це відбувається у разі

злаякісної пухлини порівняно з доброякісними. Обмежена дискусія щодо ролі осередкової інфільтрації тканини залози лімфоцитами за інших злаякісних пухлин ЩЗ включає думку, що вона є захисною реакцією на виникнення медулярної карциноми [74]. Щодо анапластичної карциноми, то лімфоцитарна інфільтрація виявляє дію, яка спрямована на зниження частоти метастазування пухлини [72].

Слід зазначити, що біохімічні процеси в клітинах залози за умов локального запалення чи вже активного автоімунного процесу відрізняються. Так, встановлена різна реакція мітохондрій, що були виділені з позапухлинної тканини з ознаками осередкової лімфоїдної інфільтрації чи з тканини автоімунного тиреоїдиту, до дії апоптозіндукувальних та апоптозмодулювальних чинників. Різняться також і величина трансмембранного потенціалу ( $\Delta\Psi$ ) таких мітохондрій [76]. Результати цих досліджень свідчать про гальмування мітохондріальних і постмітохондріальних механізмів апоптозу в позапухлинній тканині ЩЗ за умов інфільтрації її лімфоцитами та активації позамітохондріальних каспазо залежних механізмів апоптозу в тканині залози при хронічному автоімунному тиреоїдиті.

Разом з підвищеним вмістом специфічних тиреоїдних антитіл у крові певної частини хворих на хронічний тиреоїдит спостерігається висока концентрація імуноглобулінів IgG4, що зумовлено інфільтрацією органа плазматичними клітинами, які їх секретують. Однією з форм недавно виділеної нозології «IgG4-пов'язане системне захворювання» є тиреоїдит Ріделя, крім того тиреоїдит Хашимото вже поділяють на IgG4-позитивний та IgG4-негативний [16]. Встановлено, що вміст IgG4 у сироватці крові хворих на ПК і хронічний тиреоїдит вищий, ніж у пацієнтів тільки з карциномою чи тиреоїдитом. Кількість IgG4-позитивних хворих з асоційованими захворюваннями становила третину від усіх в групі, тоді як серед пацієнтів лише з карциномою чи тиреоїдитом вони були поодинокими. Автори вважають, що саме існування запалення

за наявності IgG4 сприяє розвитку ПК [16].

Таким чином, аналіз літератури дає змогу зробити висновок, що хронічний автоімунний тиреоїдит у позапухлинній тканині ЩЗ дійсно найчастіше супроводжує ПК і переважно у пацієнтів жіночої статі. Проте залишається ще встановити чи хронічний тиреоїдит є реактивною прозапальною відповіддю на існування карциноми чи він є однією з умов ініціації канцерогенезу у зв'язку з подібними молекулярно-біологічними чи імунологічними порушеннями [49].

*The authors of this study, T.M. Myshunina, M.D. Tronko, confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**Т.М. Мишуніна, Н.Д. Тронько**

#### **ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АССОЦИИ ТИРЕОИДИТА И ПАПИЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В обзоре детально анализируются влияние факторов среды, а также возможные перекрестные молекулярно-биологические, гормональные, гистологические и иммунологические механизмы, приводящие к возникновению папиллярной карциномы и сопутствующего ей хронического аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: папиллярная карцинома щитовидной железы; хронический тиреоидит; внеопуховая ткань щитовидной железы.

**Т.М. Myshunina, M.D. Tronko**

#### **POSSIBLE MECHANISMS OF THE ASSOCIATION OF THYROIDITIS AND PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID GLAND**

The review analyzes the influence of environmental factors, as well as possible cross-molecular-biological, hormonal, histological and immunological mechanisms that lead to the appearance of papillary carcinoma and the accompanying chronic autoimmune thyroiditis.

Key words: papillary carcinoma; chronic thyroiditis; extratumoral thyroid tissue.

*State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS of Ukraine», Kyiv; e-mail: tmemail@ukr.net*

#### **REFERENCES**

1. Krátký J, Jiskra J. Autoimmune thyroiditis and thyroid cancer. *Vnitr Lek.* 2015 Fall; 61(10): 878-81.
2. Anand A, Singh K, Kushwaha J, Hussain N, Sonkar A. Papillary Thyroid Cancer and Hashimoto's Thyroiditis: An Association Less Understood. *Indian J Surg Oncol.* 2014; 5(3): 199-204. doi: 10.1007/s13193-014-0325-4.
3. Girardi F, Barra M, Zettler C. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015; 81(3): 283-7. doi: 10.1016/j.bjorl.2014.04.006.
4. Lee J, Kim Y, Choi J, Kim Y: The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 343-9 doi: 10.1530/EJE-12-0903.
5. Noureldine S, Tufano R. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2015;27(1): 21-5. doi: 10.1097/CCO.0000000000000150.
6. Nam H, Lee H, Park G. Impact of co-existent thyroiditis on clinical outcome in papillary thyroid carcinoma with high preoperative serum antithyroglobulin antibody: a retrospective cohort study. *Clin Otolaryngol.* 2016; 41(4): 358-64. doi: 10.1111/coa.12520.
7. Jeong J, Kim H, Lee C, Park S, Park J, Kang S, Jeong J, Nam K, Chung W, Park C. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome. *J Korean Med Sci.* 2012; 27(8): 883-9. doi: 10.3346/jkms.2012.27.8.883.
8. Paulson L, Shindo M, Schuff K. Role of chronic lymphocytic thyroiditis in central node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 147(3): 444-9. doi: 10.1177/0194599812445727.
9. Kim S, Lee B, Lee J, Kim S, Jeon Y, Kim M, Huh J, Mok J, Kim B, Kim Y, Kim I. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: the influence of lymph node metastasis. *Head Neck.* 2011; 33(9): 1272-7. doi: 10.1002/hed.21594.
10. Grani G, Calvanese A, Carbotta G, D'Alessandri M, Nesca A, Bianchini M, Del Sordo M, Vitale M, Fumarola A. Thyroid autoimmunity and risk of malignancy in thyroid nodules submitted to fine-needle aspiration cytology. *Head Neck.* 2015; 37: 260-4. doi: 10.1002/hed.23587.
11. Jankovic B, Le K, Hershman J. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(2): 474-82. doi: 10.1210/jc.2012-2978.
12. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study.

- Thyroid. 2010; 20: 601-6. doi: 10.1089/thy.2009.0450.
13. Jara S, Carson K, Pai S, Agrawal N, Richmon J, Prescott J, Dackiw A, Zeiger M, Bishop J, Tufano R. The relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and central neck lymph node metastasis in North American patients with papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2013; 154(6): 1272-80; doi: 10.1016/j.surg.2013.07.021.
  14. Bircan H, Koc B, Akarsu C, Demiralay E, Demirag A, Adas M, Alis H, Kemik O. Is Hashimoto's thyroiditis a prognostic factor for thyroid papillary microcarcinoma? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(13): 1910-5.
  15. Zhang Y, Ma X, Deng F, Liu Z, Wei H, Wang X, Chen H. The effect of chronic lymphocytic thyroiditis on patients with thyroid cancer. *World J Surg Oncol*. 2014; 12: 277. doi: 10.1186/1477-7819-12-277.
  16. Yu Y, Zhang J, Lu G, Li T, Zhang Y, Yu N, Gao Y, Gao Y, Guo X. Clinical relationship between IgG4-positive Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(4): 1516-24. doi: 10.1210/jc.2015-3783/.
  17. Farrell E, Heffron C, Murphy M, O'Leary G, Sheahan P. Impact of lymphocytic thyroiditis on incidence of pathological incidental thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2017; 39(1): 122-7. doi: 10.1002/hed.24544.
  18. Chen Y, Lin C, Cheng F, Sung F, Kao C. Cancer risk in patients with Hashimoto's thyroiditis: a nationwide cohort study. *Br J Cancer*. 2013; 109(9): 2496-501. doi: 10.1038/bjc.2013.597.
  19. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, Wang F, Duan Z, Xin S, Zhang J. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 148 (3): 396-402. doi: 10.1177/0194599812472426.
  20. Liu C, Cheng S, Lin H, Lai Y. Risk of thyroid cancer in patients with thyroiditis: a population-based cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(3): 843-9. doi: 10.1245/s10434-013-3363-1.
  21. Mardente S, Zicari A, Consorti F, Mari E, Di Vito M, Leopizzi M, Della Rocca C, Antonaci A. Cross-talk between NO and HMGB1 in lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Oncol Rep*. 2010; 24(6): 1455-61.
  22. Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, Perrino M, Ravasi E, Rossi S, Cirello V, Beck-Peccoz P, Borrello MG, Fugazzola L. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72(5): 702-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03699.x.
  23. Azizi G, Malchoff C. Autoimmune thyroid disease: a risk factor for thyroid cancer. *Endocrine Practice*. 2011; 17: 201-209. doi:10.4158/EP10123.OR.
  24. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A, Scutari M, Basolo F, Di Coscio G, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with Lthyroxine. *Endocr Relat Cancer*. 2011; 18(4): 429-37. doi: 10.1530/ERC-11-002.
  25. Zhang L, Li H, Ji Q, Zhu Y, Wang Z, Wang Y, Huang C, Shen Q, Li D, Wu Y. The clinical features of papillary thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease. *BMC Cancer*. 2012; 12: 610. doi: 10.1186/1471-2407-12-610.
  26. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metabol*. 2014; 25: 656-664. Available <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2014.09.001>.
  27. Yi J, Park J, Sung J, Kwak S, Yu J, Chang J, Kim J, Ha S, Paik E, Lee W, Kim S, Lee K, Kim J. Genomic evidence of reactive oxygen species elevation in papillary thyroid carcinoma with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J*. 2015; 62(10):57-77. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0234.
  28. Fiore E, Latrofa F, Vitti P. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *Eur Thyroid J*. 2015; 4(1): 26-35. doi: 10.1159/000371741.
  29. Mazokopakis E, Tzortzinis A, Dalieraki-Ott E, Tsartsalis A, Syros P, Karefilakis C, Papadomanolaki M, Starakis I. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones*. 2010; 9(4): 312-7.
  30. Matesa-Anić D, Matesa N, Dabelić N, Kusić Z. Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Croat*. 2009; 48(1): 9-12.
  31. Konturek A, Barczyński M, Wierzychowski W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg*. 2013; 398(3): 389-94. doi: 10.1007/s00423-012-1021-x.
  32. Zhu F, Shen Y, Li F, Fang Y, Hu L, Wu Y. The Effects of Hashimoto Thyroiditis on Lymph Node Metastases in Unifocal and Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Chinese Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(6): e2674. doi: 10.1097/MD.0000000000002674.
  33. Oh C-M, Park S, Lee J, Won Y-J, Shin A, Kong H-J, Choi K-S, Lee Y, Chung K-W, Jung K-W. Increased Prevalence of Chronic Lymphocytic Thyroiditis in Korean Patients with Papillary Thyroid Cancer. *PLoS ONE*. 2014; 9(6): e99054. doi: 10.1371/journal.pone.0099054.
  34. Elisei R, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Masserini L, Ceccarelli C, Lippi F, Grasso L, Basolo F, Bevilacqua G, Miccoli P, Di Coscio G, Vitti P, Pacini F, Pinchera A. Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 1516-27. doi: 10.1210/jc.2009-1.
  35. Pagano L, Caputo M, Sama M, Garbaccio V, Zavattaro M, Mauri M, Prodam F, Marzullo P, Boldorini R, Valente G, Aimaretti G. Clinical-pathological changes in differentiated thyroid cancer (DTC) over time (1997-2010): data from the University Hospital "Maggiore della Carità" in Novara. *Endocrine*. 2012; 42: 382-90. doi: 10.1007/s12020-012-9612-4.
  36. Blomberg M, Feldt-Rasmussen U, Andersen K, Kjaer S.

- Thyroid cancer in Denmark 1943-2008, before and after iodine supplementation. *Int J Cancer*. 2012; 131: 2360-6. doi: 10.1007/s12020-012-9612-4.
37. Dong W, Zhang H, Zhang P, Li X, He L, Wang Z, Liu Y. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization. *Med Sci Monit*. 2013; 19: 49-53.
  38. Feldt-Rasmussen U, Rasmussen A. Autoimmunity in differentiated thyroid cancer: significance and related clinical problems. *Hormones*. 2010; 9(2): 109-17.
  39. Zhumadilov Z, Gusev B, Takada J, Hoshi M, Kimura A, Hayakawa N, Takeichi N. Thyroid abnormality trend over time in northeastern regions of Kazakhstan, adjacent to the Semipalatinsk nuclear test site: a case review of pathological findings for 7271 patients. *J Radiat Res*. 2000; 41: 35-44.
  40. Dinets A, Hulchiy M, Sofiadis A, Ghaderi M, Höög A, Larsson K, Zedenius J. Clinical, genetic, and immunohistochemical characterization of 70 Ukrainian adults cases with post-Chornobyl papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166: 1049-60. doi: 10.1530/EJE-12-0144.
  41. Tronko M, Brenner A, Olijnyk V, Robbins J, Epstein O, McConnell R, Bogdanova T, Fink D, Likhtarev I, Lubin J, Markov V, Bouville A, Terekhova G, Zablotska L, Shpak V, Brill A, Tereshchenko V, Masnyk I, Ron E, Hatch M, Howe G. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000). *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(11): 4344-51.
  42. Tronko M, Bogdanova T, Shpak V, Gulak L. Thyroid cancer in Ukraine during 1986-2014. Health effects of the Chornobyl Accident. Thirty years aftermath / Eds. D. Bazyka, V. Sushko, A. Chumak, V. Chumak, L. Yanovych. Kyiv: DIA, 2016. Chapter 5. 85-103.
  43. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
  44. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-2011. 2012. Available: <http://knhanes.cdc.go.kr>.
  45. Harach H, Escalante D, Day E. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol*. 2002; 13: 175-81.
  46. Kim J, Moon S, Kim K, Sohn C, Oh J. Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in normal Korean adults. *Yonsei Med J*. 1998; 39: 355-62.
  47. Michikawa T, Inoue M, Shimazu T, Sawada N, Iwasaki M, Sasazuki S, Yamaji T, Tsugane S. Seaweed consumption and the risk of thyroid cancer in women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur J Cancer Prev*. 2012; 21: 254-60. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834a8042.
  48. Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Concione L, Arcuri M, Arcuri M, Sianesi M. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer? *Minerva Endocrinol*. 2008; 33: 1-5.
  49. Cordioli M, Cury A, Nascimento A, Oliveira A, Mello M, Saieg M. Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013; 57(6): 445-9.
  50. Burstein D, Nagi C, Wang B, Unger P. Immunohistochemical detection of p53 homolog p63 in solid cell nests, papillary thyroid carcinoma, and Hashimoto's thyroiditis: a stem cell hypothesis of papillary carcinoma oncogenesis. *Hum Pathol*. 2004; 35(4): 465-73.
  51. Larson S, Jackson L, Riall T, Uchida T, Thomas R, Qiu S, Evers B. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis and the role of the PI3K/AKT pathway. *J Am Coll Surg*. 2007; 204(5): 764-75. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.037.
  52. Kang D, Kim K, Kim J, Kim S, Kim J, Baik H, Kim Y. High prevalence of RET, RAS, and ERK expression in Hashimoto's thyroiditis and in papillary thyroid carcinoma in the Korean population. *Thyroid*. 2007; 17(11): 1031-8.
  53. Nikiforova M, Caudill C, Biddinger P, Nikiforov Y. Prevalence of RET/PTC rearrangements in Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinomas. *Int J Surg Pathol*. 2002; 10: 15-22.
  54. Metere A, Chiesa C, Di Cosimo C, Fierro G, Giacomelli L, Pietraforte D. A novel approach to study oxidative stress in thyroid diseases: a preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16: 646-52.
  55. Xing M. Oxidative stress: a new risk factor for thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2012; 19: 7-11. doi: 10.1530/ERC-11-0360.
  56. Karbownik-Lewinska M, Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid - experimental evidence. *Thyroid Res*. 2012; 5: 25. doi: 10.1186/1756-6614-5-25.
  57. Martinez V, Vucic E, Pikor L, Thu K, Hubaux R, Lam W. Frequent concerted genetic mechanisms disrupt multiple components of the NRF2 inhibitor KEAP1/CUL3/RBX1 E3-ubiquitin ligase complex in thyroid cancer. *Mol Cancer*. 2013; 12: 124. doi: 10.1186/1476-4598-12-124.
  58. Mishunina T, Kalinichenko O, Tronko M. Nitric oxide synthase activity and its concentration in the tissue of human thyroid carcinoma. *Fiziol Zh*. 2016; 62(3): 9-19 [Ukrainian].
  59. Azizi G, Keller J, Lewis M, Piper K, Puett D, Rivenbark K, Malchoff C. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2014; 21(6): 845-52. doi: 10.1530/ERC-14-0258. doi: 10.1530/ERC-14-0258.
  60. Kim E, Lim D, Baek K, Lee J, Kim M, Kwon H, Song K, Kang M, Cha B, Lee K, Son H. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid*. 2010; 20(8): 885-91. doi:10.1089/thy.2009.0384.
  61. Cunha L, Morari E, Guihen A, Razolli D, Gerhard R, Nonogaki S, Soares F, Vassallo J, Ward L. Infiltration

- of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.* 2012; 77: 918-25. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04482.x.
62. Asioli S, Erickson L, Lloyd R. Solid cell nests in Hashimoto's thyroiditis sharing features with papillary thyroid microcarcinoma. *Endocr Pathol.* 2009; 20: 197-203. doi: 10.1007/s12022-009-9095-x.
  63. Cameselle-Teijeiro J, Abdulkader I, Pérez-Becerra R, Vázquez-Boquete A, Alberte-Lista L, Ruiz-Ponte C, Forteza J, Sobrinho-Simões M. BRAF mutation in solid cell nest hyperplasia associated with papillary thyroid carcinoma. A precursor lesion? *Hum Pathol.* 2009; 40: 1029-35. doi: 10.1016/j.humpath.2008.11.015.
  64. Yeo M, Bae J, Lee S, Kim M, Lim D, Lee Y, Jung C. The Warthin-Like Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Comparison with Classic Type in the Patients with Coexisting Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 456027. doi: 10.1155/2015/456027.
  65. Rosai J, Cargangiu M, Dellelis R. Tumors of the thyroid gland. Washington. D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
  66. Hrynevych Y, Loboda V, Bendyuh G. The relationship between cytological features of thyroid cancer and endocrine function of thymus and pituitary-thyroid system of the body // *Pathology.* 2008; 2: 52 [Ukrainian].
  67. Jin J, Machekano R, McHenry C. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg.* 2010; 199: 294-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.028.
  68. McLeod D, Watters K, Carpenter A, Ladenson P, Cooper D, Ding E. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012; 97: 2682-92. doi:10.1210/jc.2012-1083.
  69. Takahashi M, Saenko V, Rogounovitch T, Kawaguchi T, Drozd V, Takigawa-Imamura H, Akulevich N, Ratanajaya C, Mitsutake N, Takamura N, Danilova L, Lushchik M, Demidchik Y, Heath S, Yamada R, Lathrop M, Matsuda F, Yamashita S. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 2516-23. doi: 10.1093/HMG/ddq123.
  70. Mukasa K, Noh J, Kuni Y Matsumoto M, Sato S, Yasuda S, Suzuki M, Ito K, Ito K. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2011; 21: 37-41. doi: 10.1089/thy.2010.0050.
  71. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano S. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology.* 2002; 41: 357-62.
  72. Khachatryan A. The combination of cancer of the thyroid gland with autoimmune thyroiditis Hashimoto. *Problems of theoretical and clinical medicine.* 2012; 2. Available: <http://www.med-practic.com>.
  73. Huang B, Hseuh C, Chao T, Lin K, Lin J. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence. *Endocr Pathol.* 2011; 22(3): 144-9. doi: 10.1007/s12022-011-9164-9.
  74. De Pasquale L, Sommaruga L, Andreani S, Bastagli A. Hashimoto's thyroiditis and medullary carcinoma in the same gland: a purely random occurrence? *Chir Ital.* 2004; 56(4): 557-62.
  75. Grivennikov S, Greten F, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010; 140: 883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
  76. Mishunina T, Kalinichenko O, Tron'ko M, Zurnadzi L, Statsenko O. Mitochondrial and postmitochondrial mechanisms of apoptosis in thyroid tissue under conditions of its lymphoid infiltration or signs of chronic thyroiditis. *Endocrinologia.* 2009; 14(1): 48-56 [Ukrainian].

*Матеріал надійшов  
до редакції 07.04.2017*