

CZU: 616.441-006.04:616.441-002

## **GENERALITĂȚI, ASPECTE ETIOLOGICE, EPIDEMIOLOGICE ȘI STATISTICA CANCERULUI TIROIDIAN ASOCIAT CU TIROIDITA AUTOIMUNĂ(REVISTA LITERATURII )**

**Ina SCLIFOS** - medic oncolog, cercetător științific stagiar, student-doctorand IMSP IOM

### **Rezumat**

Cancerul tiroidian este cea mai frecventă tumoare malignă endocrină, reprezentând 1,9% din totalul tumorilor maligne. Datele epidemiologice și histologice indică faptul că cancerul tiroidian (TC) apare frecvent în contextul uneia dintre cele mai frecvente boli tiroidiene autoimune. Coexistența TA și carcinomul tiroidian are o frecvență de la <1% -23% (Cheng, 2009). Incidența crescută a carcinoamelor la pacienții cu TA sugerează că tiroidita poate fi o afecțiune precanceroasă.

**Cuvinte-cheie** : cancer tiroidian, tiroidita autoimună.

### **Summary. Generalities, etiological, epidemiological aspects and statistics of thyroid cancer associated with autoimmune thyroiditis**

Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy, accounting for 1.9% of all malignancies. Epidemiological and histological data indicate that thyroid cancer (CT) occurs frequently in the context of one of the most common autoimmune thyroid diseases. The coexistence of AT and thyroid carcinoma has a frequency of <1% -23% (Cheng, 2009). The increased incidence of carcinomas in patients with BP suggests that thyroiditis may be a precancerous condition.

**Key-words**: thyroid cancer, autoimmune thyroiditis.

**Резюме: Общие, этиологические, эпидемиологические аспекты и статистика рака щитовидной железы, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом (обзор литературы).**

Рак щитовидной железы является наиболее распространенным эндокринным злокачественным новообразованием, составляющим 1,9% всех злокачественных новообразований. Эпидемиологические и гистологические данные показывают, что рак щитовидной железы (КТ) часто возникает в контексте одного из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Сосуществование АД и карциномы щитовидной железы имеет частоту <1–23% (Cheng, 2009). Повышенная частота карцином у пациентов с АД предполагает, что тиреоидит может быть предраковым состоянием.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит.

**Cancerul** cunoscut sub denumirea științifică de tumoare malignă sau neoplasm malign, este un grup de boli ce implică dezvoltarea anormală a celulelor cu potențial de a invada sau a se răspândi în alte părți ale corpului.

La începutul secolului XXI, cancerul continuă să rămână o problemă globală de sănătate. În întreaga lume, cancerul reprezintă principală cauză de deces, după bolile cardio-vasculare atât în societățile dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare.

Cancerul tiroidian este cea mai frecventă tumoare malignă endocrină, reprezentând 1,9% din totalul tumorilor maligne noi diagnosticate anual în Statele Unite (0,92% din cazurile de cancer la bărbați; 2,9% la femei; [1]. Ratele incidenței anuale variază în funcție de criteriile geografice, vârsta și sex. Analiza anuală ajustată la vârstă (din 1996 până în 2000) în Statele Unite este de 68 de cazuri noi la un milion, cu o incidență mai mare la femei (99 / milion) decât la bărbații (36 / milion) [2]. Aproximativ 25,690 de cazuri noi de cancer tiroidian sunt acum diagnosticate

anual în Statele Unite, cu un raport feminin/masculin apropiat de 3 la 1 [1]. La nivel mondial, ratele de incidență sunt cele mai ridicate în zonele geografice, cum ar fi Hawaii (119 / milion de femei și 45 / milion de bărbați), probabil ca rezultat al mediului de trai local. Indicii din Polonia se numără printre cei mai mici: 14 la 1 milion de femei și 4 la 1 milion de bărbați [2].

Cancerul tiroidian este foarte rar la copii sub vârsta de 15 ani. Incidența anuală în SUA la această populație este de 2,2 pe milion la fete și de 0,9 pe milion la băieți [1]. Anual incidența cancerului tiroidian crește odată cu vârsta între 100 și 120 cazuri la milion, de la a cincea la a opta decadă a vieții [2]. Incidența cancerului tiroidian a crescut de-a lungul câtorva decenii în Statele Unite, precum și în alte țări, în special în rândul femeilor (2-4, 8-20). De exemplu, în Connecticut, vârsta anuală standardizată a incidenței la femei a crescut progresiv de la 13 pe milion în 1935-1939, la 36 pe milion în 1965-1969, la 45 pe milion în 1985-1989 și ajungând la 58 pe milion 1990-1991. Cifrele cores-

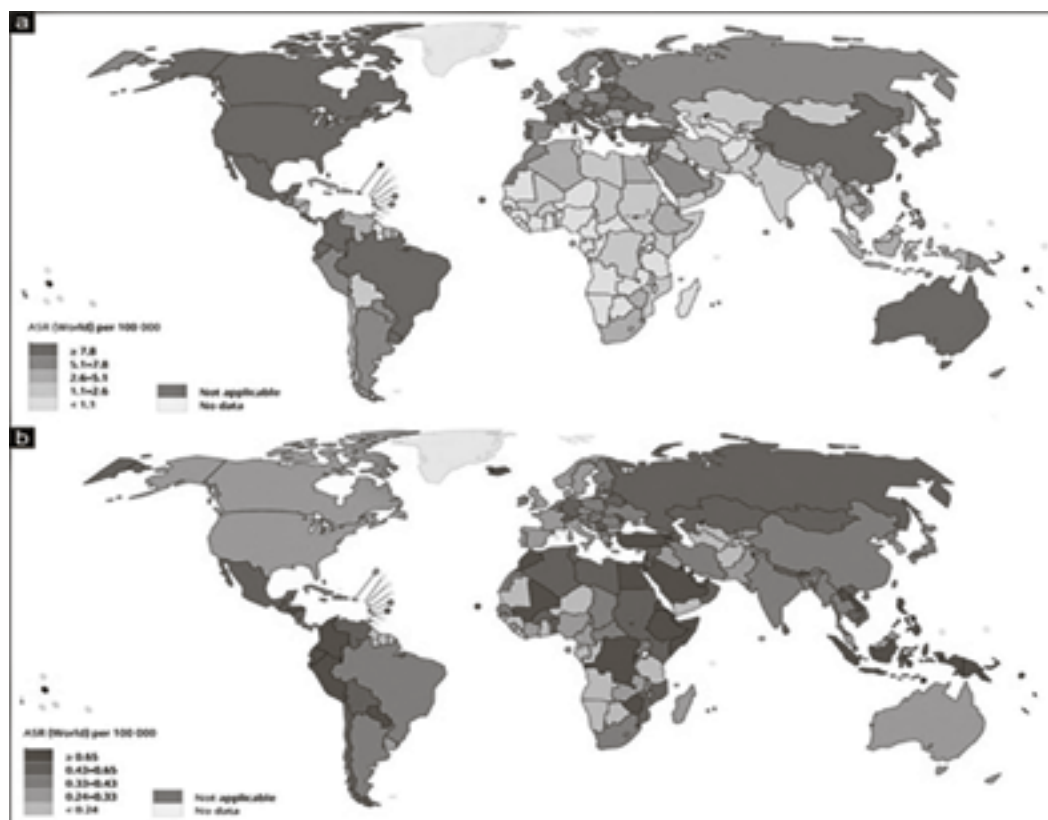


Figure 1: A Global map presenting (a) incidence and (b) mortality rates thyroid cancer by world countries in 2018 (Source: GLOBOCAN 2018)

punzătoare pentru bărbați sunt de 2 pe milion, 18 pe milion, 21 pe milion și 26 pe milion [4]. În Rusia morbiditatea în anul 1998 a constituit 5,3‰ la femei și 1,2‰ la bărbați, în 2001 acest indice constituia deja 6,8‰ și respectiv 1,4‰. În R. Moldova indicele morbidității prin cancer al glandei tiroide în 1985 constituia anual 1,35 cazuri noi la 100.000 populație, în 2000 – 2,5 cazuri noi, iar în 2011 – 6,8 cazuri noi de îmbolnăvire la 100.000 populație. În anul 2016 în Republica Moldova au fost înregistrate 455 cazuri noi de cancer tiroidian.

Motivele precise pentru creșterea incidenței nu sunt clar elucidate, dar pot fi legate, cel puțin parțial, de introducerea unei metodologii de diagnostic îmbunătățite (ultrasonografia, scanarea tiroidiană și biopsia cu aspirație fină) și ameliorarea înregistrării cancerului [4, 5].

Deasemenea drept factori de risc ai cancerului glandei tiroide sunt considerați mai mulți factori etiologici:

Deficitul de iod în alimente și mediu. Celulele foliculare tiroidiene proliferază doar încet în condiții normale, dar la persoanele cu deficit de iod crește TSH seric și crește rata de proliferare a celulelor tiroidiene de la 5 până la 30 de ori [6], ceea ce duce la hiperplazie tiroidiană marcată și hipertrofie. Tirocitele cu proliferare rapidă sunt probabil mai vulnerabile la mutageni, cum ar fi radiații, carcinogeni chimici și stres oxidativ, și pot acumula un număr mai mare de modificări genetice. Hiperplazia tiroidiană indusă de deficiența de iod determină modificări cromozomiale la nivelul tiroidei, cu un număr crescut de celule aneuploide [7]. Mai mulți autori au sugerat că tumorile tiroidiene cauzate de deficiența iodului se datorează suprastimulării cronice a TSH, eventual lucrând împreună cu factorul de creștere epidermal și factorul de creștere I de tip insulină [8, 9]. În concordanță cu această ipoteză, studiile efectuate au arătat că stimularea cronică a TSH indusă de diete cu conținut minim de iod sau tiroidectomie parțială conduce la o tranziție de la adenoamele foliculare tiroidiene la carcinoamele foliculare [10]. Această ipoteză este, de asemenea, conformă cu constatările creșterii CTF la populațiile cu gușă endemică severă, deoarece TSH seric este crescut în deficiența de iod moderată până la severă, în efortul de a menține euthyroidismul [11]

Radiațiile ionizante constituie principalul factor etiologic în dezvoltarea cancerului tiroidian. Persoanele care provin din zonele geografice iradiate în urma producerii unor accidente nucleare (de exemplu accidentul nuclear de la Cernobîl), persoanele supuse radioterapiei în scopul tratării altor tipuri de boli neoplazice, persoanele supuse în copilărie radiațiilor ionizante în scopul tratării diferitelor afecțiuni precum hipertrofia amigdaliană, acnee, impeti-

go, hipertrofie de timus, radiațiile ionizante utilizate în scop imagistic, efectuarea repetată sau abuzul unor investigații imagistice care utilizează radiații ionizante, radiațiile prezente la locul de muncă, muncitorii în industria armelor nucleare prezintă risc crescut de dezvoltare a neoplaziei tiroidiene. Studiile efectuate în rândul populației diagnosticate cu neoplasm tiroidian au arătat faptul că o mare parte din acestea au fost supuse în copilărie tratamentului cu radiații ionizante. Radiațiile emise în urma producerii accidentelor nucleare au reprezentat factorul declanșator a multor tipuri de boli neoplazice, printre care și neoplasmul tiroidian. Riscul de apariție al neoplasmului tiroidian este direct proporțional cu numărul expunerilor la radiații ionizante. Cu scopul cercetării influenței factorului radiant asupra incidenței prin cancer al glandei tiroide în R. Moldova s-a efectuat studiul epidemiologic pe parcursul anilor 2005-2010 (dr. A.Clipca și dr.A.Țîbîrnă), care au relatat un nivel mai sporit în raioanele de nord și centru ale Republicii, dar și în orașe (peste 3,5%), și un nivel mai scăzut în regiunile de sud.

Ereditatea (factorul genetic). Majoritatea formelor de neoplasm tiroidian sunt câștigate pe parcursul vieții, fără risc de moștenire a genelor afectate. Carcinomul tiroidian medular este cea mai frecventă formă tumorală malignă apărută la nivel tiroidian transmisă genetic, acest număr atingând aproximativ 25%. În această situație putem vorbi despre carcinomul tiroidian medular familial (CMTF). Asocierea CMTF cu alte tumori maligne endocrine definește sindromul neoplaziilor endocrine multiple. Majoritatea formelor de carcinom tiroidian medular debutează în perioada copilăriei și metastazează precoce. Polipoza adenomatoasă familială (FAP) este o afecțiune transmisă pe cale ereditară, generată de apariția unei mutații structurale a unei gene care intervine în procesele de supresie tumorală. Această afecțiune asociază riscul de apariție a neoplasmului tiroidian. Majoritatea persoanelor cu FAP sunt depistate cu neoplasm tiroidian în jurul vârstei de 30 de ani, femeile fiind mai frecvent afectate. Sindromul Cowden (CS) sau polipoza intestinală este o afecțiune cu caracter ereditar, dezvoltată în perioada pubertară și care constă în apariția a unor numeroase formațiuni tumorale polipoase pe suprafața mucoasei intestinale. Persoanele cu această afecțiune sunt predispușe riscului de apariție a neoplasmului tiroidian. Multe dintre persoanele cu sindrom Cowden prezintă formațiuni tumorale benigne dezvoltate la nivelul glandei tiroide, precum: gușa tiroidiană multinodulară, noduli tiroidieni, adenoame tiroidiene foliculare etc.

Alimentația. Consumul crescut de proteine, alimente cu conținut crescut de amidon, lactatele

fermentate, consumul crescut de carne, grăsimile, zaharurile și cerealele rafinate se asociază riscului de dezvoltare a leziunilor canceroase la nivelul glandei tiroide. Atât absența iodului din alimentație, precum și excesul de iod alimentar pot determina apariția carcinomului tiroidian. Consumul frecvent al fructelor și legumelor proaspete poate împiedica apariția leziunilor canceroase la nivel tiroidian, având rol protector.

**Obezitatea.** Studiile au confirmat existența unei legături între excesul ponderal și afectarea neoplazică a glandei tiroide. De asemenea, înălțimea joacă un rol important în dezvoltarea cancerului tiroidian, majoritatea persoanelor afectate având statură înaltă.

**Antecedente personale patologice.** Persoanele diagnosticate în antecedente cu limfom non-Hodgkin, neoplasm mamar, neoplasm esofagian, neoplasm testicular prezintă riscul de a dezvolta neoplasm tiroidian, aceasta fiind a doua localizare a procesului neoplazic.

**Particularități ale aparatului reproducător feminin.** Studiile au arătat faptul că femeile care într-o perioadă de cinci ani au avut mai mult de doi copii sunt predispușe dezvoltării neoplasmului tiroidian, din cauza activării hormonilor tiroidieni pe perioada sarcinii. Ablactarea medicamentoasă este asociată riscului crescut de apariție al cancerului tiroidian. Avorturile spontane pot determina apariția leziunilor tumorale la nivel tiroidian. Studiile efectuate în rândul femeilor diagnosticate cu afecțiuni tiroidiene benigne au prezentat antecedente de avort spontan. Menopauza tardivă, histerectomia totală, anticoncepționalele administrate oral, administrarea de Clomifen (sau Clomid, medicament utilizat în tratamentul infertilității) se asociază riscului de dezvoltare a neoplaziei tiroidiene.

**Vârsta.** Incidența maximă a neoplasmului tiroidian are loc peste vârsta de 40 de ani.

**Sexul.** Femeile sunt de șapte ori mai expuse riscului de dezvoltare a neoplasmului tiroidian, din cauza mecanismului de acțiune a hormonilor endogeni. În cazul bărbaților, afecțiunile cardiace pot favoriza apariția neoplasmului tiroidian.

**Rasa.** Cancerul tiroidian este mai frecvent întâlnit în rândul populației albe.

**Afecțiunile endocrine precum tiroidita** (proces inflamator al glandei tiroide), noduli tiroidieni, hipersecreția de somatotrop la maturitate (boală cunoscută sub denumirea de acromegalie) se asociază riscului crescut de apariție al neoplasmului tiroidian.

**Tiroidita limfocitară** este cea mai frecventă boală tiroidiană autoimună și cea mai frecventă cauză de hipotiroidism. Datele epidemiologice și histologice indică faptul că cancerul tiroidian (TC) apare frecvent în

contextul uneia dintre cele mai frecvente boli tiroidiene autoimune. TA se caracterizează prin producerea de celulele imune și autoanticorpi de către sistemul imunitar al organismului, care pot deteriora celulele tiroidiene și compromite capacitatea lor de a produce hormoni tiroidieni. Inflamația care rezulta adesea duce la o scădere a activității glandei tiroide (hipotiroidie). Tiroidita Hashimoto este una din cele mai frecvente cauze de hipotiroidism și este de 5-10 ori mai frecventă la femei decât la bărbați și de cele mai multe ori debutează la vârsta adultă. Incidența bolii crește la pacienții cu tulburări cromozomiale, inclusiv cei cu sindrom Down, Turner sau Klinefelter. Tiroidita autoimună tinde să apară în familii (are o componentă genetică) și este asociată cu o grupare de alte afecțiuni autoimune, cum ar fi diabetul zaharat de tip I și boala celiacă. Testele de sânge la pacienții cu tiroidita Hashimoto dezvăluie un nivel crescut de anticorpi împotriva unei enzime ce se găsește în interiorul tiroidei numită peroxidază tiroidiană. Ca rezultat al interacțiunii anticorpilor cu peroxidază tiroidiană se dezvoltă inflamația la nivelul glandei tiroide, glanda tiroidă este distrusă, iar pacientul în cele din urmă prezintă hipotiroidism (deficit de hormoni tiroidieni).

Cauza principală a procesului autoimun este încă necunoscută iar cea directă poate fi orice proces ce afectează integritatea glandei tiroide și contribuie la trecerea tireoglobulinei în sânge: traume postoperatorii, distrugerea țesutului tiroidian cu iod radioactiv, procese inflamatorii sau tratamente prelungite și neraționale cu iod (gușă sporadică). Tiroidita autoimună afectează aproximativ 10-12% din populație, evoluează cu hipotiroidie în 3%-20% cazuri.

Coexistența TA și carcinomul tiroidian are o frecvență de la <1% -23% (Cheng, 2009). O legătură între cancerul tiroidian (în special, histotipul PTC) și bolile tiroidiene autoimune a fost recunoscută de mult timp, deși relația exactă dintre cele două boli rămâne neclară. Tiroidita Hashimoto este o tulburare autoimună în care sistemul imunitar reacționează împotriva unei varietăți de antigene tiroidiene. O asociere epidemiologică a fost identificată între TA și cancerul tiroidian de către Segal et al, 1985; Ott și colab., 1987; Eisenberg și Hensley, 1989, Sclafani et al., 1993; Di Pasquale et al., 2001; Pisano et al., 2003. Datele epidemiologice și histologice indică faptul că cancerul tiroidian apare frecvent în contextul TA, care este una dintre cele mai frecvente boli tiroidiene autoimune și că cancerul tiroidian este infiltrat frecvent de celulele inflamatorii-imune (Guarino et al, 2010). Incidența crescută a carcinoamelor la pacienții cu TA sugerează că tiroidita poate fi o afecțiune precanceroasă.

**Bibliografie:**

1. Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Sturgis EM. 2013. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry, 1980–2008, 2013. Impactul detectării sporite asupra creșterii incidenței cancerului tiroidian în Statele Unite: revizuirea tendințelor de incidență în funcție de statutul socio-economic în cadrul registrului de Supraveghere, Epidemiologie și Rezultate finale, 1980-2008. *Thyroid* 23: 103-110 [PMC free article] [PubMed] *Thyroid* 23: 103-110.
2. Cancerul glandei tiroide , PCN 200 , Chișinău 2013.
3. Блохин Н.Н., Петерсон Б.Е. Клиническая онкология. М., Медицина. 1979.
4. Онкология. Под ред. Трапезникова Н.Н. М., Медицина, 1981.
5. Davidge-Pitts J, Thompson G. Thyroid tumors. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015, p. 34.
6. Boltze C, G Brabant, Dralle H, Gerlach R, Roessner A, Hoang-Vu C. Radiație indusă carcinogenezei tiroidian ca funcție de timp și de aprovizionare cu iod dietetice: Un model *in vivo* al tumorogeneza la șobolan. *Endocrinologie*. 2002; 143: 2584-92. PubMed Google Academic.
7. Al-Saadi AA, Beierwaltes WH. Modificări cromozomiale în celulele tiroidiene de șobolan în timpul depleția de iod și saț. *Cancer Res*. 1966; 26: 676-88. PubMed Google Academic.
8. Riesco G, Taurog A, Larsen R, Krulich L. acute și cronice , răspunsurile la deficit de iod la șobolani. *Endocrinologie*. 1977; 100: 303-13. PubMed Google Academic
9. Kaplan MM. Progresul în tiroidian-Rac. *Endocrin Metab Clin*. 1990; 19: 469-78. Google Academic.
10. . Doniach I, Williams ED. Dezvoltarea tumorilor tiroidiene și pituitare la șobolan doi ani după tiroidectomie parțială. *Br J Cancer*. 1962; 16: 222-31. PubMed Central PubMed Google Academic.
11. Zimmermann MB, Boelaert K. deficit de iod și tulburări tiroidiene. *Lancet Diabet Endocrinol*. 2015; 3: 286-95. PubMed Google Academic.