

PREVALENCE AUTOIMUNITNÍCH TYREOPATIÍ U ŽEN S KARCINOMEM PRSU VE SROVNÁNÍ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM

PREVALENCE OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASES IN WOMEN WITH BREAST CANCER IN COMPARISON WITH COLORECTAL CANCER

JISKRA J., LÍMANOVÁ Z., BARKMANOVÁ J.*, FRIEDMANNOVÁ Z.*

III. INTERNÍ KLINIKA I. LF UK A VFN, PRAHA
* ONKOLOGICKÁ KLINIKA I. LF UK A VFN, PRAHA

Souhrn: Východiska: Dosavadní výzkumy ukázaly, že se autoimunitní tyreopatie vyskytují často u žen s karcinodem prsu, a naznačily i lepší prognózu žen s karcinodem prsu a současnou tyreopatií. **Typ studie a soubor:** Cílem studie bylo porovnat výskyt autoimunitních tyreopatií u dvou věkově srovnatelných skupin žen (66 s karcinodem prsu a 68 s kolorektálním karcinodem) a zjistit možný vztah ke stadiu choroby, terapii a nádorovým markerům. **Metody a výsledky:** U každé osoby byly metodou chemiluminiscence stanoveny sérové koncentrace tyreostimulačního hormonu (TSH), volného tyroxinu (fT4), protilátek proti tyreoglobulinu (TGB-ab) a tyreoperoxidáze (TPO-ab) a nádorových markerů CEA, CA 15-3 a CA 19-9. Sérové koncentrace TSH, fT4 a TPO-ab se v obou skupinách nelišily. Koncentrace TGB-ab byly vyšší u žen s karcinodem prsu oproti kolorektálnímu karcinomu (mediány: 35,80 vs. 31,75 kIU.1.10⁻¹, p<0,0008) a rovněž procento pozitivit TGB-ab a TPO-ab bylo vyšší u žen s karcinodem prsu (TGB-ab: 15,15% vs. 10,29%, TPO-ab: 15,15% vs. 11,76%). U 19,70% žen s karcinodem prsu byla zjištěna hladina TSH nad 3,5 mIU.1.10⁻¹ oproti 14,70% žen s kolorektálním karcinodem. Ženy s karcinodem prsu s TSH nad 3,5 mIU.1.10⁻¹ měly nižší hladiny CEA oproti ženám s TSH pod 3,5 (mediány CEA: 0,75 vs. 1,7 ng.1.10⁻¹, p=0,046). **Závěr:** Vyšší procento žen s pozitivitou TPO-ab a TGB-ab a s TSH nad 3,5 mIU.1.10⁻¹ ukazuje na vyšší výskyt autoimunitních tyreopatií u žen s karcinodem prsu.

Klíčová slova: karcinom prsu, tyreoidální autoprotilátky, tyreostimulační hormon

Summary: Backgrounds: Previous research has shown a high prevalence of autoimmune thyroid diseases in women with breast cancer and has suggested better survival rate in women with breast cancer and contemporary thyroopathy. **Design and subjects:** The aim of the study was to compare the prevalence of autoimmune thyroopathies in two age-comparable groups of women (66 with breast cancer and 68 with colorectal cancer) and to find out a possible relationship to stage of disease, therapy and tumor markers. **Methods and results:** Serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxin (fT4), antibodies to thyroglobulin (TGB-ab) and thyroperoxidase (TPO-ab) and tumor markers CEA, CA 15-3 and CA 19-9 were investigated in all subjects with use of chemiluminiscence method. Serum levels of TSH, fT4 and TPO-ab were comparable in both groups. Serum levels of TGB-ab were higher in group with breast cancer compare to colorectal cancer (medians: 35,80 vs. 31,75, p<0,0008), likewise the percentage of positive TGB-ab and TPO-ab serum levels was higher in women with breast cancer (TGB-ab: 15,15% vs. 10,29%, TPO-ab: 15,15% vs. 11,76%). Serum levels of TSH above 3,5 mIU.1.10⁻¹ were found in 19,70% women with breast cancer compare to 14,70% with colorectal cancer. Women with breast cancer and TSH above 3,5 mIU.1.10⁻¹ had lower serum levels of CEA compare to women with TSH below 3,5 (medians CEA: 0,75 vs. 1,7 ng.1.10⁻¹, p=0,046). **Conclusions:** The increased percentage of women with TGB-ab and TPO-ab positivity and with TSH above 3,5 mIU.1.10⁻¹ suggests high frequency of autoimmune thyroid diseases in women with breast cancer.

Key words: breast cancer, thyroid autoantibodies, thyroid stimulating hormone

Úvod

Vzájemný vztah mezi chorobami štítné žlázy a karcinodem prsu je řadu let předmětem intenzivního zájmu. Obě onemocnění se vyskytují častěji u žen a byl prokázán vyšší výskyt subklinických tyreoidálních autoimunitních poruch (na rozdíl od prosté nodózní strumy) u žen s karcinodem prsu (až u 30%).

U pacientek s karcinodem prsu byl ultrazvukovým vyšetřením potvrzen větší průměrný objem štítné žlázy než u zdravých žen (1,2) a ve vysokém procentu byla také prokázána pozitivita sérových protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPO-ab) – podle některých studií až v 34% (2,3). Navíc podle našich předchozích zkušeností téměř 10% pacientek s karcinodem prsu vykazuje zvýšené hladiny TSH, svědčící o subklinické či manifestní hypotyreóze (4,5). U benigních mastopatií je udáván výskyt strumy až v 80% (6) a pozitivita protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPO-ab) asi ve

28% případů (3). U postmenopauzálních žen s benigní mastopatií byla pozorována snížená hladina T3 při normálních hladinách TSH a T4 ve srovnání se zdravou populací (7).

Rozsáhlá retrospektivní studie 9520 žen s karcinodem prsu v Massachusetts General Hospital ukázala lepší dlouhodobou prognózu přežití u žen s karcinodem prsu se současnou autoimunitní tyreopatií, na rozdíl od pacientek bez tyreoidálního postižení (8). Předpoklad, že autoimunitní tyreopatie může zpomalit progresi a příznivě ovlivnit léčbu karcinomu prsu, byl podpořen i ve studiích Smythe a Sheringa (3,9). V recentní studii na řecké populaci byly pozitivní tyreoidální protilátky nalezeny u 37,7% žen s karcinodem prsu oproti 19% žen s benigními mastopatiemi a 18,4% žen bez onemocnění prsu. S využitím FNAB byla autoimunitní tyreoiditis prokázána u 19 z 310 (13,23%) žen (10). Autoři nesledovali sérové hladiny TSH.

Cíl práce

Cílem naší práce bylo porovnat výskyt tyreoidálních poruch u dvou skupin žen s různým onkologickým onemocněním – karcinomem prsu a kolorektálním karcinomem. Zajímalo nás rovněž, existuje-li nějaký vztah stadia nádorového onemocnění, sérových hladin nádorových markerů a onkologické léčby (chemoterapie, hormonální terapie a aktinoterapie) k parametrům tyreoidální funkce a tyreoidální autoimunity.

Pacienti a metody

Do studie bylo zařazeno 136 náhodně vybraných žen s malignitami: 66 s karcinomem prsu - CaB, průměrný věk $63,50 \pm 11,75$ a 68 s kolorektálním karcinomem - CaC, průměrný věk $66,87 \pm 10,82$. Obě skupiny pacientek pocházely ze stejné geografické oblasti (Praha). Pacientky byly rozděleny podle stadia onkologického onemocnění a druhu onkologické terapie. 2 ženy s karcinomem prsu, již léčené tyreoidálními hormony, byly ze studie vyřazeny. U každé osoby byla odebrána osobní a rodinná anamnéza se zaměřením na autoimunitní, endokrinní a nádorové choroby, bylo provedeno klinické vyšetření, sonografie štítné žlázy a metodou chemiluminiscence byly stanoveny sérové koncentrace tyreostimulačního hormonu (TSH), volného tyroxinu (fT4) a protilátek proti tyreoperoxidáze (TPO-ab) a tyreoglobulinu (TGB-ab). U části souboru byly vyšetřeny sérové hladiny nádorových markerů (karcinoembryonální antigen – CEA, CA 15-3 a CA 19-9) - rovněž metodou chemiluminiscence.

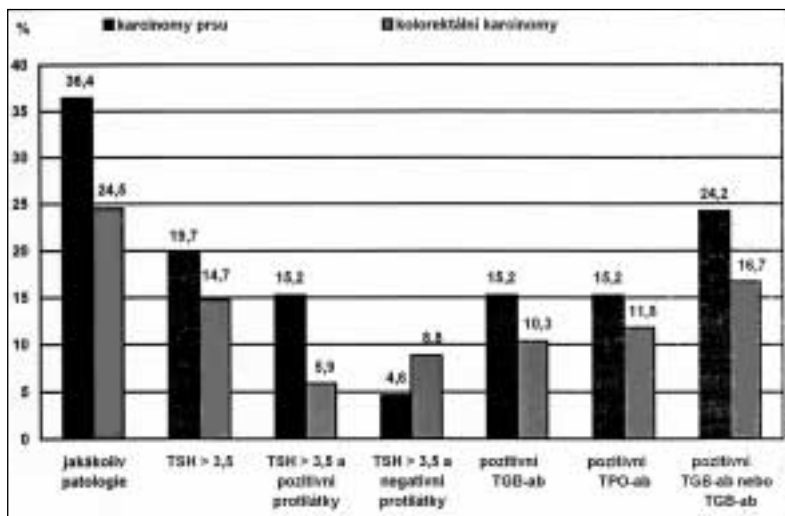
Za normální hodnoty považujeme: TSH $0,5 - 3,5$ mIU.l.10⁻¹ (11), fT4 $9,8-23,1$ pmol.l.10⁻¹, TGB-ab <100 kIU.l.10⁻¹, TPO-ab <20 kIU.l.10⁻¹, CEA 0-5,0 ug.l.10⁻¹, CA 15-3 0-31,0 kIU.l.10⁻¹, CA 19-9 0-37,0 kIU.l.10⁻¹. Výsledky byly statisticky hodnoceny pomocí χ^2 -testu, dvouvýběrového párového testu, testu Mann-Whitney, Pearsonova a Spearmanova koeficientu s využitím statistického programu Sigmatstat.

Výsledky

Jakákoliv patologie v tyreoidálních laboratorních testech (TSH, fT4, TPO-ab, TGB-ab) byla prokázána u 36,40% žen s CaB oproti 24,50% žen s CaC (graf 1). TSH nad $3,5$ mIU.l.10⁻¹ bylo zjištěno u 19,70% žen s CaB oproti 14,70% žen s CaC (graf 1); statisticky tyto rozdíly nebyly významné. Rovněž rozdíly sérových koncentrací fT4 a TSH mezi oběma skupinami nedosáhly statistické významnosti (tab. 1).

Ve skupině CaB byly zjištěny významně vyšší sérové koncentrace protilátek TGB-ab oproti CaC (mediány: 35,80 vs. 31,75, $p=0,0008$, průměry: 198,30 vs. 49,90) (graf 2, tab. 1). Sérové koncentrace protilátek TPO-ab se významně nelišily v obou skupinách (graf 2, tab. 1). Procento pozitivit protilátek TGB-ab a TPO-ab bylo vyšší u žen s CaB oproti ženám s CaC (TGB-ab: 15,15% vs. 10,29%, TPO-ab: 15,15% vs. 11,76%, TGB-ab nebo TPO-ab: 24,24% vs. 16,67%) (graf 1); tyto rozdíly opět nedosáhly statistické významnosti.

Graf 1. Souhrnné výsledky v procentech.



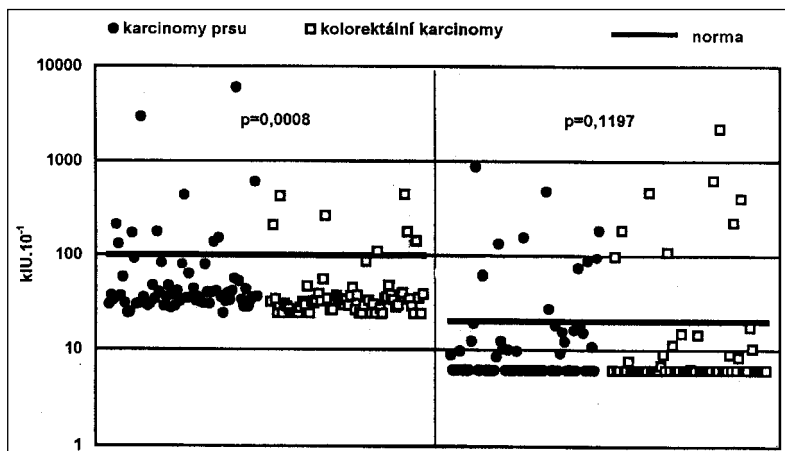
TSH: tyreostimulační hormon, TGB-ab: protilátek proti tyreoglobulinu, TPO-ab: protilátek proti tyreoidální peroxidáze

Tab. 1. Srovnání sérových hladin TSH, fT4, TGB-ab a TPO-ab u žen s karcinomem prsu a kolorektálním karcinomem.

	karcinomy prsu	kolorektální karcinomy	p
	medián (minimum...dolní kvartil...horní kvartil...maximum)		
n	66	68	
věk	65 (40...54...73...87)	69 (43...58...75...85)	0,0900
TSH	1,77 (0,15...1,04...2,84...47,9)	1,68 (0,33...1,15...2,41...9,26)	0,7790
fT4	15,70 (7,38...14,26...17,37...22,63)	15,10 (9,90...13,25...16,97...17,29)	0,0736
TGB-ab	35,80 (26,10...30,80...55,40...6000,00)	31,75 (24,1...26,50...37,00...445,20)	0,0008
TPO-ab	6,10 (6,10...6,10...12,20...871,00)	6,10 (6,10...6,10...7,20...2211,00)	0,1881

n: počet vyšetřených, TSH (mIU.l.10⁻¹), fT4 (pmol.l.10⁻¹), TGB-ab (kIU.l.10⁻¹), TPO-ab (kIU.l.10⁻¹): sérové koncentrace tyreostimulačního hormonu, volného tyroxinu, protilátek proti tyreoglobulinu a tyreoidální peroxidáze, vyjádřeno jako medián, minimum, dolní kvartil, horní kvartil a maximum, p: hladina významnosti (Mann-Whitney test)

Graf 2. Sérové hladiny TGB-ab a TPO-ab u žen s karcinomem prsu a kolorektálním karcinomem.



TGB-ab (kIU.l.10⁻¹): sérové koncentrace protilátek proti tyreoglobulinu, TPO-ab (kIU.l.10⁻¹): sérové koncentrace protilátek proti tyreoidální peroxidáze, p: hladina významnosti (Mann-Whitney test)

Z třinácti žen s TSH nad $3,5 \text{ mIU.l.}10^{-1}$ mělo ve skupině CaB současně pozitivní protilátky (TPO-ab či TGB-ab) deset (76,92%) a tři ženy (23,08%) měly protilátky negativní, na rozdíl od skupiny CaC, kde čtyři ženy z deseti (40,00%) měly protilátky pozitivní a šest žen negativní (60,00%).

Nebyl prokázán signifikantní vliv hormonální terapie tamoxifenem, chemoterapie ani aktinoterapie na tyreoidální laboratorní parametry.

Nenašli jsme žádný vztah mezi pozitivitou tyreoidálních protilátek, TSH a fT4 a stadiem a dobou trvání onkologického onemocnění u pacientek s CaB. Ve skupině CaC mělo 22 žen s trváním onemocnění delším než 5 let vyšší sérové koncentrace TSH oproti 46 pacientkám s chorobou kratší (mediány: $1,99$ vs. $1,52 \text{ mIU.l.}10^{-1}$, $p=0,039$), i když se obě skupiny věkově nelišily ($67,50 \pm 11,78$ v.s. $66,72 \pm 10,62$, $p=0,791$). Ve skupině s CaC byly u 44 žen s pokročilými stadii tumoru T3-4 signifikantně vyšší sérové hladiny TGB-ab ve srovnání se 24 ženami se stadii T1-2 (mediány: $34,2$ vs. $26,85 \text{ kIU.l.}10^{-1}$, $p=0,01$).

V obou skupinách byla zjištěna významná pozitivní korelace TGB-ab a TPO-ab (Spearmanův pořadový korelační koeficient, CaB: $r=0,432$, $p=0,000$, $n=66$, CaC: $r=0,260$, $p=0,034$, $n=68$) (graf 3), TSH a TPO-ab (CaB: $r=0,407$, $p=0,000$, $n=66$, CaC: $r=0,609$, $p=0,000$, $n=68$) (graf 4) a významná negativní korelace TSH a fT4 (Spearmanův pořadový korelační koeficient, CaB: $r=-0,446$, $p=0,001$, $n=66$, CaC: $r=-0,436$, $p=0,000$, $n=68$).

Ve skupině CaB nebyla zjištěna žádná signifikantní korelace nádorových markerů CEA a CA 15-3 s parametry tyreoidální funkce (TSH a fT4) a tyreoidální autoimunity (TGB-ab a TPO-ab). V této skupině však měly ženy se sérovými koncentracemi TSH nad $3,5 \text{ mIU.l.}10^{-1}$ signifikantně nižší koncentrace CEA oproti ženám s TSH pod $3,5 \text{ mIU.l.}10^{-1}$ (mediány CEA: $0,75$ vs. $1,7 \text{ ng.l.}10^{-1}$, $p=0,046$) (graf 5).

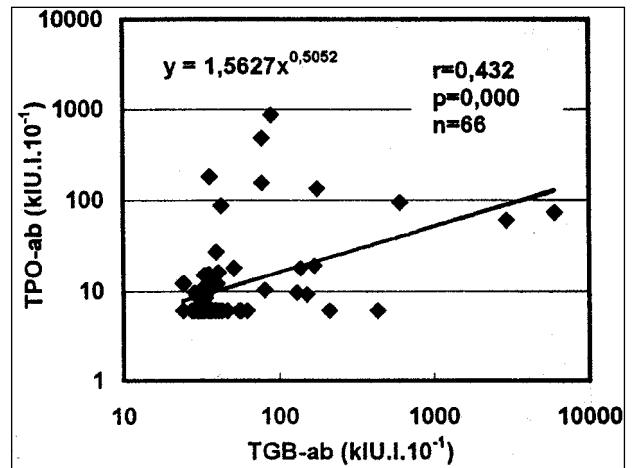
Ve skupině CaC byla zjištěna signifikantní negativní korelace TSH a CEA (Spearmanův pořadový korelační koeficient $r=-0,431$, $p=0,00172$, $n=51$) a signifikantní pozitivní korelace CA 19-9 s věkem (Pearsonův korelační koeficient $r=0,288$, $p=0,0475$, $n=37$). V této skupině nebyl zjištěn rozdíl v koncentracích nádorových markerů (CEA a CA 19-9) u žen s hladinami TSH nad a pod $3,5 \text{ mIU.l.}10^{-1}$.

V žádné ze skupin se signifikantně nelišily sérové koncentrace nádorových markerů u osob s pozitivními a negativními TGB-ab a TPO-ab. Ve skupině CaB hladiny CEA pozitivně korelovaly s CA 15-3 (Spearmanův pořadový korelační koeficient $r=0,423$, $p=0,00542$, $n=42$).

Diskuse

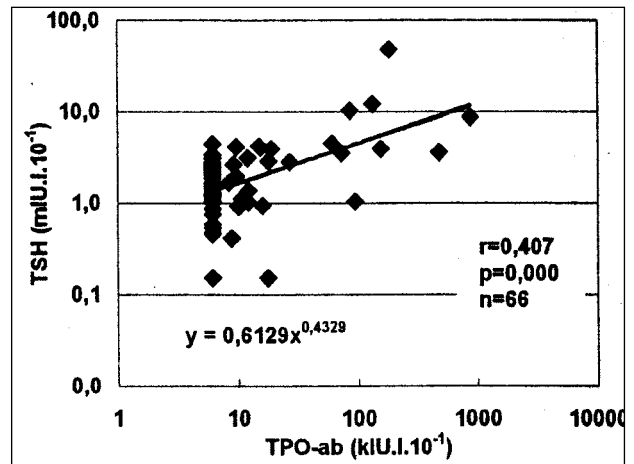
Jakákoliv patologie v tyreoidálních laboratorních parametrech byla pozorována u 36% žen s CaB a 25% žen s CaC. Ve všech sledovaných parametrech (TSH $> 3,5 \text{ mIU.l.}10^{-1}$, pozitivita TPO-ab a TGB-ab) kromě fT4, bylo procento patologických hodnot ve skupině CaB vysoké a bylo vyšší než ve skupině CaC, tyto rozdíly byly však menší než bychom předpokládali na základě předchozích údajů a nedosáhly při dané velikosti souboru statistické významnosti. Překvapivě vysoké procento patologických nálezů bylo zjištěno i ve skupině CaC. Nabízí se vysvětlení, že častější výskyt autoimunitní tyreoidální poruchy není specifický pro karcinom prsu, ale vyskytuje se obecně u žen vyšších věkových skupin, kde uniká diagnóze. Procento pozitivity protilátek TPO-ab bylo u žen s CaB v našem souboru menší (15,2%), než bylo některými autory udáváno – až 34% (3). Tento rozdíl může být zapříčiněn i rozdílným geografickým zásobením jodem při jeho potenciální úloze v patogenezi autoimunitních tyreopatií a karcinomu prsu. Funkce a regulace štítné žlázy může být u pacientek s karcinomem prsu ovlivněna onkologickou léčbou (chemoterapií, hormonální léčbou a aktinoterapií). Známé jsou zvýšené sérové koncentrace celkového T4 a T3 v důsledku zvýšení koncentrací vazebných proteinů pro T4 a T3 při léčbě antiestrogeny.

Graf 3. Pozitivní korelace TGB-ab a TPO-ab u žen s karcinomem prsu.



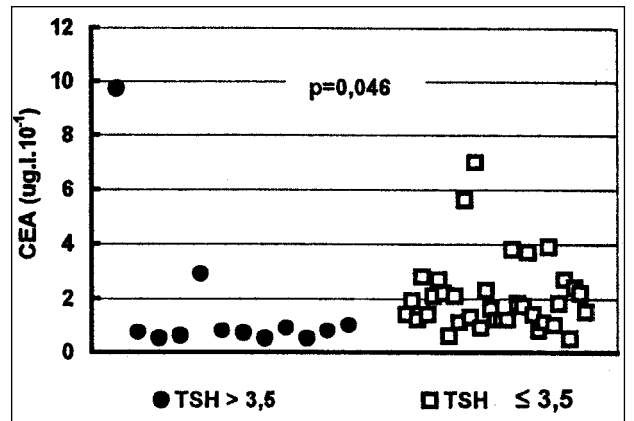
TGB-ab ($\text{kIU.l.}10^{-1}$): sérové koncentrace protilátek proti tyreoglobulinu, TPO-ab ($\text{kIU.l.}10^{-1}$): sérové koncentrace protilátek proti tyreoidální peroxidáze, r: Spearmanův pořadový korelační koeficient, p: hladina významnosti, n: počet vyšetřených

Graf 4. Pozitivní korelace TSH a TPO-ab u žen s karcinomem prsu.



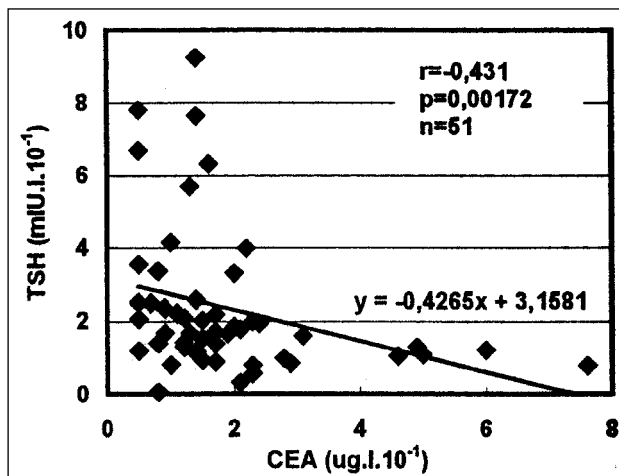
TSH ($\text{mIU.l.}10^{-1}$): sérové koncentrace tyreostimulačního hormonu, TPO-ab ($\text{kIU.l.}10^{-1}$): sérové koncentrace protilátek proti tyreoidální peroxidáze, r: Spearmanův pořadový korelační koeficient, p: hladina významnosti, n: počet vyšetřených

Graf 5. Rozdílné koncentrace karcinoembryonálního antigenu u žen s TSH pod a nad $3,5 \text{ mIU.l.}10^{-1}$ ve skupině karcinomu prsu.



CEA ($\text{ug.l.}10^{-1}$): sérové koncentrace karcinoembryonálního antigenu, TSH ($\text{mIU.l.}10^{-1}$): sérové koncentrace tyreostimulačního hormonu, p: hladina významnosti (Mann-Whitney test)

Graf 6. Negativní korelace TSH a CEA u žen s kolorektálním karcinomem.



CEA (ug.l.10⁻¹): sérové koncentrace karcinoembryonálního antigenu, TSH (mIU.l.10⁻¹): sérové koncentrace tyreostimulačního hormonu, r: Spearmanův pořadový korelační koeficient, p: hladina významnosti, n: počet vyšetřených

geny (tamoxifen) (12,13). Byl pozorován i pokles volného tyroxinu a trijodtyroninu, vzestup tyreoglobulinu, a signifikantní zvýšení TSH v séru po jednom roce užívání tamoxifenu (13). Jiná studie pozorovala pouze přechodné zvýšení hladiny TSH po třech měsících léčby s návratem do normálního rozmezí po 6 měsících terapie (14). Tamoxifen tedy vede ke zvýšení hladin celkového T4 prostřednictvím zvýšení vazebných proteinů, zatímco přímý vliv na syntézu, výdej a biologické využití hormonů štítné žlázy v periférii (vliv na dejodázy?) má asi jen přechodně a jen u některých osob. V našem souboru jsme neprokázali významný vliv hormonální terapie tamoxifenem, chemoterapie ani aktinoterapie na TSH, fT4, TPO-ab a TGB-ab v séru.

Předmětem intenzivního zájmu posledních let je potenciální účast jodu a jeho transportního proteinu natrium-jodidového symporteru (NIS) v rozvoji autoimunitních tyreopatií, benigních a maligních nádorů štítné žlázy, benigních a maligních nádorů prsu a využití získaných poznatků v diagnostice a terapii. Natrium jodidový symporter (jodidová pumpa, NIS) je protein v bazolaterální membráně tyreocytu odpovědný za vychytávání a transport jodu z intersticiální tekutiny do nitra tyreocytu. Energie je získávána současným štěpením ATP sodíkovou pumpou (Na/K ATP-ázou) (15). Fyziologickou funkcí NIS je zajištění dostatečné koncentrace jodidových iontů uvnitř tyreocytu, potřebné k syntéze tyreoidálních hormonů (16,17). Gen pro NIS je uložen na p raménku 19. chromozomu (18) a mutace tohoto genu může být jednou z příčin kongenitální hypotyreózy. Expresí NIS a intracelulární transport jodu jsou stimulovány TSH (15). V experimentu na tkáňových kulturách bylo zjištěno, že expresi NIS inhibují některé cytokiny (TNF- α a IL-1 inhibují jak bazální tak TSH indukovanou expresi NIS, IFN- γ inhibuje TSH stimulanou expresi) (19). Bylo zjištěno, že tyreoidální protilátky pacientů s Hashimotovou tyreoiditidou mohou inhibovat NIS (15). Zvýšená exprese byla prokázána u Graves-Basedowovy tyreotoxikózy a autonomních adenomů štítné žlázy, naopak snížená exprese u Hashimotovy tyreoiditidy a nádorů štítné žlázy (15), a to podle stupně jejich dediferenciace (18). Snížená exprese NIS buňkami nádorů štítné žlázy může být považována za časnou známku maligní transformace (20). Experimenty na zvířatech naznačují, že protražovaný jodový deficit vede ke stavu zvýšené stimulace tyreoidální tkáně nejen TSH, ale asi i jinými růstovými faktory. V oblastech s vysokým příjmem jodu sice nebyla prokázána snížená incidence karcinomů štítné žlázy,

byl však pozorován nižší podíl více agresivních folikulárních a anaplastických karcinomů a vyšší podíl méně agresivních papilárních karcinomů. Rovněž po zavedení profylaktického podávání jodu byl pozorován nárůst incidence papilárního karcinomu na úkor folikulárního (21).

Kromě tyreocytů byla exprese NIS prokázána i v tkáni prsní žlázy, buňkách žaludku, slinných žláz (22), vaječnících (18), hypofýzy, pankreatu, varlat, prostaty, nadledvin, srdce, thymu a plic (23). Expresí naopak nebyla zjištěna ve fibroblastech orbity, sliznici nosohltanu a tlustého střeva (23).

V experimentu na tkáňových kulturách buněk krysí mléčné žlázy bylo prokázáno, že vychytávání radioaktivního jodu i exprese NIS se výrazně zvyšuje v laktující mléčné žláze a je inhibována antagonisty oxytocinu a dopaminergními agonisty (bromocryptin). Podobně v kulturách buněk lidských karcinomu prsu byla po oxytocinu a prolaktinu zjištěna dávkově závislá zvýšená exprese mRNA pro NIS (24). Deficit jodu v prsní žláze vede k její vyšší vnímavosti k nádorovému zvratu. V prsních žlázách s jodovým deficitem byly pozorovány změny charakteru buněčných atypií, dysplazie až neoplazie. Jod deficitní buňky mléčné žlázy vykazují změněný poměr RNA/DNA a změny cytozolových estrogenových receptorů (25). Jedním z vysvětlení rozdílné geografické incidence karcinomu prsu může tedy být i různé zásobení mléčné žlázy jodem (26). V experimentu s krysími samicemi, u kterých byl pomocí 7,12-dimethyl-benzanthracenu (DMBA) indukován karcinom prsní žlázy, bylo pozorováno zpomalení růstu nádoru při kombinovaném podávání medroxyprogesteron acetátu (MPA) a anorganického jodu, ve srovnání s podáváním samotného MPA. Krysy, u kterých byl později zjištěn vyšší obsah anorganického jodu v nádorové tkáni, vykazovaly pomalejší růst tumoru (27). Podobný efekt byl dosažen podáváním mořských řas s vysokým obsahem jodu. V tumorech s pomalejším růstem byla navíc prokázána zvýšená exprese TGF- β a vyšší apoptotický index. Autoři uzavírají, že zvýšená koncentrace jodu může vést prostřednictvím zvýšené exprese TGF- β k indukci apoptózy nádorových buněk (28).

Především hladiny TGB-ab byly v naší studii signifikantně vyšší u osob s karcinomem prsu oproti kolorektálnímu karcinomu. Je známo, že antigenicita tyreoglobulinu stoupá s obsahem jodu v jeho molekule. Lze tedy vyslovit hypotézu, že ženy s vyššími titry protilátek proti tyreoglobulinu mohou být lépe zásobeny jodem, jsou náchylnější k rozvoji autoimunitní tyreopatie (vyšší antigenicita tyreoglobulinu) se (sub)klinickou hypotyreózou a přísun jodu u těchto žen může chránit prsní žlázu před rozvojem karcinomu a zlepšovat odpověď na onkologickou léčbu a dlouhodobou prognózu. V souladu s tím v naší studii měly ženy ve skupině karcinomu prsu s TSH nad 3,5 mIU.10.l⁻¹ signifikantně nižší sérové koncentrace CEA než ženy s hladinami TSH do 3,5. Ve skupině žen s kolorektálním karcinomem sice nebyl tento rozdíl patrný, byla zde však zjištěna silná negativní korelace TSH a CEA. Tato korelace může být ale vysvětlena i nespecifickou supresí TSH úměrně k závažnosti nádorového onemocnění, provázené elevací nádorových markerů. V této souvislosti by byl přínosný výzkum geografického výskytu karcinomu prsu a autoimunitních tyreopatií ve vztahu k odlišnému geografickému zásobení jodem.

Ve studii zabývající se obsahem jodu ve vzorcích z maligních a benigních nádorových změn prsu byl popsán vyšší obsah elementárního jodu ve vzorcích z fibroadenomů ve srovnání s karcinomy prsní žlázy. Zajímavým zjištěním bylo, že séra 19% pacientek s karcinomem prsu, 16% pacientek s fibroadenomem a 31% pacientek s Gravesovou chorobou inhibovala NIS-zprostředkované vychytávání sérového radioaktivně značeného ¹²⁵I v experimentu na buněčných kulturách, na rozdíl od kontrolních sér zdravých pacientek. Inhibice NIS byla prokázána u čištěného sérového IgG těchto osob. Schopnost inhibice NIS navíc statisticky významně korelovala s pozitivitou sérových protilátek TPO-ab u pacientek s karcinomem prsu, na rozdíl od žen s benigními onemocněními prsu, kde bylo sice pozorová-

no srovnatelné procento sér s inhibiční aktivitou, avšak bez závislosti na TPO-ab pozitivitě (29). Z těchto údajů lze vyvozovat, že inhibice vychytávání jodu, způsobená zablokováním NIS v prsní žláze, by mohla být prostředkována autoimunitními procesy (TPO-ab?). Důsledkem by pak mohl být jodový deficit v buňkách prsní žlázy a vyšší pravděpodobnost nádorového zvratu. To je však v rozporu s původním Goldmanovým pozorováním.

Etiopatogeneze autoimunitních tyreopatií se účastní různé cytokiny. Změny plazmatických hladin některých cytokinů byly pozorovány i u žen s karcinomem prsu. Byly zjištěny signifikantně vyšší plazmatické hladiny interleukinů IL-8 a zejména IL-6 u pacientek s progresí karcinomu prsu a také statisticky významná negativní korelace IL-6 a IL-8 s fT3 a fT4 (30). U pacientek s progresí onemocnění byl také pozorován vzestup hladiny prolaktinu a TSH a pokles fT4, ve srovnání s nemocnými v remisi (31). V terminální fázi rakoviny prsu byl pozorován pokles TSH a fT3 a fT4 (31), což odpovídá syndromu nízkého T3. Je možné, že zvýšené plazmatické hladiny některých cytokinů (např. IL-6) u žen s pokročilým karcinomem prsu jsou jednou z příčin porušené funkce štítné žlázy. V naší studii jsme neprokázali signifikantní změny sérových koncentrací TSH, fT4 a fT3 v závislosti na stadiu karcinomu prsu. Stanovení plazmatických hladin některých cytokinů u žen s karcinomem prsu a jejich vztah k rozvoji autoimunitních tyreopatií bude předmětem našich dalších studií.

Závěr

Vyšší incidence positivity TPO-ab a TGB-ab i vyšší procento

žen s TSH nad 3,5 mIU.l.10⁻¹ ukazuje na vyšší výskyt autoimunitních tyreopatií u žen s karcinomem prsu.

Má-li autoimunitní tyreopatie se (sub)klinickou hypothyreózou příznivý vliv na léčbu a dlouhodobou prognózu žen s karcinomem prsu, podílejí-li se změny plazmatických cytokinů u žen s karcinomem prsu na iniciaci autoimunitní tyreopatie, či jsou-li změny sérových hladin TSH a tyreoidálních protilátek u žen s karcinomem prsu jen laboratorní odchylkou v rámci nádorového onemocnění bez klinického významu, zůstává otevřenou otázkou. I když není dosud jasné, jak se na patogenéze obou chorob podílí stav zásobení organismu jodem, porucha natrium-jodidového symporteru (např. jeho inhibice imunologickými mechanismy) nebo změny plazmatických hladin některých cytokinů, nabízí se jeden z těchto mechanismů jako potenciální spojovací článek obou chorob.

Vysoký výskyt zvýšené sérové koncentrace TSH nad 3,5 mIU.l.10⁻¹ v obou skupinách pacientek (především ve skupině karcinomu prsu) a vysoký výskyt positivity tyreoidálních protilátek ve skupině žen s karcinomem prsu znovu otevírá otázku screeningového vyšetření TSH u vybraných skupin žen, z nichž jednou by mohly být ženy s karcinomem prsu. Ženy s pozitivními titry tyreoidálních protilátek a hraniční až vyšší hladinou TSH jsou ohroženy rozvojem hypothyreózy ať již v průběhu života, nebo při užívání některých léků (cytokiny, léky s obsahem jodu, lithia). Ženy z našeho souboru neměly žádné klinické známky tyreopatie a o patologii náležu nevěděly. Zjištění, že jde - z pohledu endokrinologa - o rizikové osoby stran onemocnění štítné žlázy, by mělo vést k lepší informovanosti o zdravotním stavu pacientek.

Literatura

1. Smyth P.P., Smith D.F., McDermott E.W., Murray M.J., Geraghty J.G., O'Higgins N.J.: A direct relationship between thyroid enlargement and breast cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 1996, 937-941.
2. Shering S.G., Zbar A.P., Moriarty M., McDermott E.W., O'Higgins N.J., Smyth P.P.: Thyroid disorders and breast cancer. *Eur. J. Cancer Prev.*, 6, 1996, 504-506.
3. Smyth P.P., Shering S.G., Kilbane M.T., Murray M.J., McDermott E.W., Smith D.F., O'Higgins N.J.: Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83, 1998, 2711-2716.
4. Límanová Z., Barkmanová J., Friedmannová Z., Kašparová E., Tichá, Spanlangová I., Jelínková A.: Thyroid gland function in women with breast carcinoma. *Vnitřní Lékařství*, 42, 1996, 605-609.
5. Límanová Z., Barkmanová J., Friedmanová Z.: The frequent incidence of thyroepaties in women with breast carcinoma. *Vnitřní Lékařství*, 44, 1998, 76-82.
6. Mizia-Stech K., Zych F., Widala E.: Mastopathy and simple goiter-mutual relationship. *Przegl. Lek.*, 55, 1998, 250-258.
7. Zych F., Mizia Stec K., Mucha Z., Zych F., Twardowska E.: Fibrocystic disease of breast and pituitary axis function. *Pol. Merkurius Lek.*, 1, 1996, 227-228.
8. Goldman M.B., Monson A.A., Maloof F.: Benign thyroid disease and risk of death from breast cancer. *Oncology*, 49, 1992, 461-466.
9. Shering S.G., Kilbane M.T., Smith D.F. et al.: Thyroid autoimmunity - a positive prognostic factor in breast cancer. *Journal of Endocrinology*, 151, 1997, 106.
10. Gogas J., Kouskos E., Tseleni-Balafouta S., Markopoulos C., Revenas K., Gogas G., Kostakis A.: Autoimmune thyroid disease in women with breast carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 27, 2001, 626-630.
11. Dayan C.M., Saravan P., Bayly G.: Whose normal thyroid function is better - yours or mine? *The Lancet*, 3, 2002, 353-354.
12. Mamby C.C., Love R.R., Lee K.E.: Thyroid function test changes with adjuvant tyroxifen therapy postmenopausal women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 13, 1995, 854-857.
13. Anker G.B., Lonning P.E., Aakvaag A., Lien E.A.: Thyroid function in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 58, 1998, 103-107.
14. Zidan J., Rebenstein W.: Effect of adjuvant tamoxifen therapy on thyroid function postmenopausal women with breast cancer. *Oncology*, 56, 1999, 43-45.
15. Schmutzler C., Kohrle J.: Implications of the molecular characterization of the sodium-iodide symporter (NIS). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 106, 1998, 1-10.
16. Zamrazil V.: Present status of the iodine supply and its results in the Czech Republic. *Cas. Lek. Cesk.*, 137, 1998, 611-618.
17. Zamrazil V., Cerovska J., Bilek R., Simeckova A., Vrbikova J., Dvorakova M., Hnikova O., Janeckova M., Tomiska F.: The effect of insufficient iodine intake on the size and function of the thyroid gland. *Bratisl. Lek. Listy*, 96, 1995, 609-612.
18. Smanik P.A., Ryu K.Y., Theil K.S., Mazzaferri E.L., Jhiang S.M.: Expression, exon-intron organisation of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology*, 138, 1997, 3555-3558.
19. Ajjan R.A., Watson P.F., Findlay C., Metcalfe R.A., Crisp M., Ludgate M., Weetman A.P.: The sodium iodide symporter gene and its regulation by cytokines found in autoimmunity. *J. Endocrinol.*, 1558, 1998, 351-358.
20. Filletti S., Bidart J.M., Arturi F., Caillou B., Russo D., Schlumberger M.: Sodium/iodide symporter: a key transport system in the thyroid cancer cell metabolism. *Eur. J. Endocrinol.*, 141, 1999, 443-457.
21. Feldt-Rasmussen U.: Iodine and cancer. *Thyroid*, 11, 2001, 483-486.
22. Riedel C., Dohan O., De la Vieja A., Ginter C.S., Carrasco N.: Journey of the iodide transporter NIS: from its molecular identification to its clinical role in cancer. *Trends Biochem. Sci.*, 26, 2001, 490-496.
23. Spitzweg C., Joba W., Eisenmenger W., Huefelder A.E.: Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acid from salivary gland, mammary gland and gastric mucosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83, 1998, 1746-1751.
24. Cho J.Y., Leveille R., Kao R., Rousset B., Parlow A.F., Burak W.E. Jr., Mazzaferri E.L., Jhiang S.M.: Hormonal regulation of radioiodide uptake activity and Na⁺/I⁻ symporter expression in mammary glands. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85, 2000, 2936-2943.
25. Eskin B.A.: Iodine and mammary cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 91, 1977, 293-304.
26. Smyth P.P.: The Thyroid and breast cancer: a significant association? *Ann. Med.*, 29, 1997, 189-191.
27. Funahashi H., Imai T., Tanaka Y., Tobinaga J., Wada M., Morita T., Yamada F., Tsukamura K., Oiwa M., Kikumori T., Narita T., Takagi H.: Suppressive effect of iodine on DMBA-induced breast tumor growth in the rat. *J. Surg. Oncol.*, 61, 1996, 209-213.
28. Funahashi H., Imai T., Tanaka Y., Tsukamura K., Hayakawa Y., Kikumori T., Mase T., Itoh T., Nishikawa M., Hayashi H., Shibata A., Hibi Y., Takahashi M., Narita T.: Wakame seaweed suppresses the proliferation of 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene-induced mammary tumors in rats. *JPN J. Cancer Res.*, 90, 1999, 922-927.
29. Kilbane M.T., Ajjan R.A., Weetman A.P., Dwyer R., McDermott E.W., O'Higgins N.J., Smyth P.P.: Tissue Iodine Content and Serum-Mediated ¹²⁵I Uptake-Blocking Activity in Breast Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85, 2000, 1245-1250.
30. Yokoe T., Iino Y., Takei H., Horiguchi J., Koibuchi Y., Maemura M., Ohwada S., Morishita Y.: Changes of cytokines and thyroid function in patients with recurrent breast cancer. *Anticancer Res.*, 17, 1997, 695-699.
31. Yokoe T., Iino Y., Takei H., Horiguchi J., Koibuchi Y., Maemura M., Ohwada S., Morishita Y.: Relationship between thyroid pituitary function and response to therapy in patients with recurrent breast cancer. *Anticancer Res.*, 16, 1996, 2069-2077.