

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Л.М. Берштейн

Рак щитовидной железы (РЩЖ) относится к числу тех злокачественных новообразований, которые, несмотря на относительную редкость и на относительно благоприятное течение, привлекают к себе повышенное внимание специалистов различного профиля. Сведения об особенностях заболеваемости РЩЖ, стимуляции тиреоидного эпителия гормонами и гормоноподобными факторами, а также о роли йодной насыщенности, радиационного повреждения и генетических поломок составляют основу как современных представлений о патогенезе этой опухоли, так и мер по ее профилактике и рациональной терапии

Рак щитовидной железы (РЩЖ) относится к числу тех злокачественных новообразований, которые, несмотря на относительную редкость и на относительно благоприятное течение, привлекают к себе внимание специалистов различного профиля, причем, степень этого внимания весьма высока. Достаточно сослаться в данном отношении, например, на сведения, которые можно легко найти в системах PubMed/MedLine. Так, хотя рак молочной железы выявляется у женщин в Европе и в странах Северной Америки как минимум в 10 раз чаще, чем РЩЖ, число библиографических ссылок на последний в период с 1970 г. уступает раку молочной железы лишь в 4-5 раз. Подобный интерес объясняется как чисто медицинскими причинами, так и рядом факторов социально-общественного звучания (включая вопросы распространения и нераспространения атомной энергетики, дефицита йода и его компенсации и т.д.). После такого вступления есть все основания перейти к анализу эпидемиологических особенностей РЩЖ, понимая под этим в контексте настоящего изложения, в первую очередь, некоторые аспекты онкологической статистики.

Распространенность (заболеваемость) РЩЖ

Обсуждая этот вопрос, напомним, что речь будет идти лишь об эпителиальных злокачественных новообразованиях щитовидной железы, которые подразделяются на высокодифференцированные (папиллярный и фолликулярный рак), низкодифференцированные (анapластический рак: веретенноклеточный, мелкоклеточный и гигантоклеточный) и медуллярную карциному. Пуртле-(или Хюртле-) клеточная карцинома здесь анализу подвергаться не будет, как особый в морфологическом плане тип заболевания, отличающийся промежуточной степенью злокачественности. Папиллярный рак является ведущим морфологическим вариантом РЩЖ, варьируя, по разным данным, между 55 и 75% от всех случаев заболевания. Наиболее агрессивный вариант, анапластический рак щитовидной железы, обнаруживается не более, чем в 1-4% наблюдений, оставляя, таким образом, на долю фолликулярной и медуллярной карциномы в среднем соответственно по 15-20% и 3-7% от анализируемой выборки [4, 12, 44]. В отдельных популяциях это соотношение может варьировать. Тем не менее, основной прирост в числе заболевших, фиксируемый в целом ряде стран, в частности, в течение последних 10-15 лет, во-первых, происходит преимущественно за счет папиллярного рака, а, во-вторых, нередко за счет новообразований с размером менее 10 мм [9, 22]. Такого рода заключения могут свидетельствовать как о том, что заболеваемость РЩЖ есть в определенном смысле функция от воздействия факторов внешней среды (что будет рассматриваться далее), так и об усовершенствовании диагностических технологий, все чаще позволяющих выявлять заболевание на более ранней стадии. Рост качества диагностических процедур не ликвидирует, однако, в полной мере разрыв между числом диагнозов РЩЖ и количеством опухолей, обнаруживаемых на аутопсии, что, возможно, говорит в пользу представления о нередко «спокойном/скрытом» развитии этого опухолевого процесса [24, 44].

В структуре заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями РЩЖ занимает около 0,5-3% [4, 10, 14, 44]. Показатели заболеваемости РЩЖ в различных странах и их отдельных регионах варьируют. Наиболее высокими считаются сведения в отношении жителей Меланезии/Новой Каледонии – 71,4/100000 населения у женщин и 10,4/100000 у мужчин. Данные по Санкт-Петербургу в период между 1990 и 2003 гг. составляли 1,4-2,2 (на 100000) у мужчин и 3,5-6,7 (на 100000) у женщин [10]. Поскольку узловые образования щитовидной железы обнаруживаются во много раз чаще, на уровне не менее 4-7% у взрослого населе-

ния [7], более понятной становится и реальная частота распространения РЩЖ, и сложность своевременной диагностики и дифференциальной диагностики этого опухолевого процесса.

Обращают на себя внимание ассоциации с возрастом и полом больных. У детей частота РЩЖ существенно ниже, чем у взрослых, но более высок риск малигнизации тиреоидных узлов и выше доля заболевших мальчиков [4, 12, 39]. По американским данным, средний возраст установления диагноза РЩЖ в 2000-2003 гг. был равен 47 годам. Распределение больных по возрасту (до 20 лет – 2,1%, между 20 и 34 годами – 18,2%, между 35 и 44 – 23,3%, между 45 и 54 – 22,9%, между 55 и 64 – 15,2%, между 65 и 74 – 10,7%, между 75 и 84 – 6,1% и старше 84 лет – 1,3%) свидетельствует о том, что около 65% новообразований выявляется до 55 лет, за исключением, возможно, анапластической карциномы [41]. В целом это нехарактерно для многих других опухолей и не позволяет в данном случае рассматривать старение как один из ведущих факторов риска. О том же, в принципе, говорят статистические материалы по Российской Федерации: в то время как при большинстве локализаций за десятилетний период (1991-2000 гг.) медиана возрастного распределения больных с впервые установленным диагнозом опухолевого процесса увеличилась, в группе больных РЩЖ данный показатель примерно на 2-2,5 года уменьшился [14]. Кроме того, по тем же данным, средний возраст заболевших женщин на 2,5-3 года меньше, чем у мужчин [14], что в совокупности с 2-4 раза большей частотой РЩЖ среди взрослого женского населения и худшим прогнозом у мужчин является дополнительным и часто обсуждаемым аргументом в пользу значимости эндокринных факторов при этом заболевании.

Эндокринология РЩЖ

Эндокринология РЩЖ отличается определенным своеобразием и может быть подразделена на несколько составляющих. По традиции, да и по сути, следует начать с тиреоидного компонента. Если ориентироваться на предшествующее началу лечения определение тиреоидных гормонов, связывающих эти гормоны белков, антитиреоидных антител и тиреотропина в крови, каких-либо заметных изменений в их уровне при РЩЖ не обнаруживается, хотя, по ряду данных, частота выявления антител к тиреоглобулину (а не к тиреоидной пероксидазе) выше,

чем в популяции в целом [27]. «Неприятность», связанная с наличием этих антител, обусловлена тем, что они могут быть помехой при определении тиреоглобулина. В последние годы к методам оценки уровня последнего в крови предъявляются все более высокие требования. Содержание тиреоглобулина в крови здоровых людей с интактной щитовидной железой обычно варьирует от 3 до 55 нг/мл (у детей от 2 до 40 нг/мл) и коррелирует с объемом органа. Считается, что 1 г ткани щитовидной железы «эквивалентен» ~1 нг/мл тиреоглобулина, когда уровень ТТГ находится в пределах нормы, и ~0,5 нг/мл, когда продукция ТТГ подавлена тироксином. Соответственно ожидается, что надежным методом можно считать такой, который позволяет разграничить наиболее низкий уровень тиреоглобулина у здоровых людей (3 нг/мл) и уровень, отражающий лимит чувствительности (1 нг/мл) [30], чего на практике удастся достичь не всегда. Полезно обследовать с помощью имеющегося в распоряжении лаборатории метода различные контингенты здоровых и больных людей, чтобы иметь собственные ориентиры для разрешения возможных трудностей.

Концентрация тиреоглобулина в сыворотке не имеет практического значения на этапе первичной диагностики РЩЖ, обсуждается в качестве фактора прогноза, но приобретает исключительную важность при мониторинге процесса. В этом отношении интересны сведения, приведенные около 10 лет тому назад M.J. Schlumberger [44]. По мнению автора, лишь у больных после тотальной абляции щитовидной железы (имея в виду экстирпацию органа с последующей терапией радиоактивным йодом), получающих супрессивную терапию тироксином, уровень тиреоглобулина в крови должен быть < 2-3 нг/мл. Во всех остальных случаях, в том числе, при отмене тироксина, отказе от (невозможности использования) радиоактивного йода и, естественно, при регионарных рецидивах и метастазах, он более высок (табл. 1). В практическом плане, если у перенесшего абляцию и получающего достаточную дозу тироксина больного концентрация тиреоглобулина в крови превышает 5 и особенно 10 нг/мл, то риск прогрессирования весьма значителен. Понятно, что все эти рассуждения мало применимы к ситуации, когда оперативное вмешательство ограничилось гемитиреоидэктомией. Кроме того, не следует сбрасывать со счетов возможность существования «немых» (по тиреоглобулину) форм опухолевой прогрессии [5].

Таблица 1
Частота обнаружения (%) тиреоглобулина с концентрацией > 5-10 нг/мл в крови больных РЩЖ, получающих и не получающих супрессивную терапию тироксином [44]

Группа	Тотальная абляция		Тиреоидэктомия (экстирпация)	
	На тироксине	Без тироксина	На тироксине	Без тироксина
Ремиссия	< 2	10	7	20
Поражение регионарных лимфоузлов	80	~ 90	-	-
Дистантные метастазы	95	~ 100	-	-
Большие дистантные метастазы	~ 100	~ 100	-	-

Таблица 2

Особенности генетических повреждений при спорадическом раке щитовидной железы [13, 23, 40]

Вариант РЩЖ	Папиллярный	Фолликулярный	Медуллярный	Анапластический
Изменения генома (отдельных генов), их характеристика	перестройки/мутации <i>RET</i> (особенно, <i>RET/PTC1</i> и <i>RET/PTC3</i>)	транслокации <i>PAX8-PPAR?</i>	мутации <i>RET</i>	мутации <i>CTNNB1</i> (ассоциация с утратой кадгерина/ усиленной экспрессией бета-катенина)
	перестройки/мутации <i>TRK</i>	мутации <i>RAS</i> (часты)		мутации <i>p53</i>
	мутации <i>BRAF</i> (часты)			мутации <i>BRAF</i> (значительно реже, в основном, в случаях, происходящих из папиллярного РЩЖ)
	мутации <i>RAS</i> (более редкие)			<i>PTEN</i> (потеря гетерозиготности)
	амплификация <i>MET</i> , кодирует рецептор фактора роста гепатоцитов			
Следствия	Нарушение передачи сигнала в системе, замыкающейся на митоген-активированную протеинкиназу (МАПК) и ряд других протеинкиназ	Нарушение деятельности факторов транскрипции и сигналинга в МАПК-системе	Нарушение функции <i>RET</i> -ассоциированной киназы	Нарушение адгезии, межклеточных контактов, апоптоза и дифференцировки, клеточного сигналинга (в частности, сопряженного с <i>PI3K/AKT</i>)

В современном варианте определение тиреоглобулина в послеоперационном периоде комбинируется с нагрузочным тестом – введением рекомбинантного человеческого тиреотропина (тирогена), что позволяет при решении вопроса о необходимости продолжения лечения радиоактивным йодом, во-первых, обойтись без ранее распространенной отмены тироксина перед скинтиграфией всего тела и избежать гипотиреоза, а, во-вторых, выявить пациентов с подозрением на «биохимический» рецидив [25]. Четкие критерии такого рода рецидива в тесте с тирогеном (равно, как и в тесте с ТТГ) находятся, однако, пока еще на стадии разработки.

Супрессивная терапия тироксином считается важнейшим компонентом радикального лечения РЩЖ, по крайней мере, с тех пор, как в ряде работ было показано улучшение отдаленных результатов лечения у больных с надежно подавленной тироксином тиреотропинемией [см. 21]. Под надежным подавлением понимается снижение концентрации ТТГ до значений менее 0,1 мЕдл, что достигается приемом тироксина на уровне 2,3-2,6 мкг/кг веса тела/день. В течение длительного времени это суровое «правило» считалось справедливым для всех пациентов. Тем не менее, подразделение больных на группы «высокого» и «низкого» риска постепенно привело к смягчению требований, и, как отмечается в недавнем Консенсусе американских тиреологов, в случае «низкого» риска можно считать достаточным подавление тиреотропина до уровня 0,3-2,0 мЕдл (!) [20]. Такое ответственное заявление, с одной стороны, дает основания считать в этом случае терапию не супрессивной, а заместительной, а, с другой, обещает некоторое снижение риска побочных неблагоприятных эффектов, сопряженных с длительным приемом больших доз тироксина при РЩЖ (в первую очередь, ятрогенного субклинического гиперти-

реоза, кардиопатии, и, возможно, остеопении) [45]. У больных «высокого» риска (с признаками инвазии, поражения регионарных лимфоузлов и т.д.) назначение супрессивных доз тироксина является вынужденной мерой. В этом случае делаются попытки снизить дозу тироксина за счет средств, оказывающих влияние на порог чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы (ТТГ) к подавлению [3]; ведется и поиск дериватов тиреоидных гормонов или их аналогов, не имеющих кардиотропного эффекта. Добавление трийодтиронина к тироксину, как правило, не дает дополнительных плюсов, хотя, по мнению некоторых исследователей, начинать супрессивную/заместительную терапию в раннем послеоперационном периоде следует именно с трийодтиронина, поскольку он действует более быстро и обладает более мощным биологическим эффектом. Надежным моментом для оценки ситуации (определения ТТГ, тиреоглобулина и антитиреоидных антител и дальнейшего подбора доз тиреоидных препаратов) считается интервал между 4 и 8 неделями после операции, так как до этого в случае экстирпации щитовидной железы уровень ТТГ может быть весьма высоким даже при уже начатом приеме тироксина [5, 46].

При анализе ткани РЩЖ может быть выявлено уменьшение содержания рецепторов тиреотропина и угнетение захвата йода, сопряженное с усилением метилирования специфических участков ДНК. Помимо значимости уровня потребления йода, поступающего в организм с водой и пищей (см. далее), для проблемы РЩЖ важен и вопрос о т.н. натрий/йод-симпортере (НИС). Этот белок модифицирует транспорт йода не только в щитовидную, но и в лактирующую молочную железу, а также в некоторые другие ткани. Его вариабельная экспрессия характерна и для РЩЖ, и для рака молочной железы [42].

НИС рассматривается как потенциальный переносчик циторедуктивных препаратов в ткань РЩЖ и, не исключено, может использоваться в диагностике этого заболевания. Кроме ТТГ, экспрессия НИС в щитовидной железе способна модифицироваться под влиянием факторов роста [38], а, возможно, и эстрогенов (подобно тому, как они это делают в молочной железе). Добавим, что такие ростовые факторы, как эпидермальный (EGF), инсулиноподобный-1 (IGF-1), трансформирующий-бета (TGF- β) и ряд других, являются физиологическими модуляторами пролиферации и апоптоза в нормальных тиреоцитах, и, как полагают, вовлечены при участии одноименных рецепторов в процесс неопластической трансформации этих клеток и поддержание их дальнейшего роста [28, 50]. Значимость активации оси «гормон роста-IGF-1» подтверждается учащением случаев РЩЖ у больных акромегалией [47].

Отдельной строкой должен быть упомянут кальцитонин, который, хотя и продуцируется специальными парафолликулярными (С) клетками, все же может быть причислен к тиреоидной составляющей эндокринологии РЩЖ. Его определение представляет собой важный, а иногда и решающий этап не только в наблюдении за течением, но и в диагностике медулярной карциномы (МТК). Эта опухоль может входить в состав синдрома MEN2 (см. далее) или быть спорадической. Доля медулярных карцином от всех РЩЖ, как говорилось, составляет 3-7%, а отношение ее спорадических случаев к «синдромным» находится примерно на уровне 3:1 [1, 4, 19], причем, больные со спорадической формой МТК в среднем на 15-20 лет старше. Кроме кальцитонина, парафолликулярные/С-клетки МТК способны секретировать серотонин, простагландины, вазоактивный интестинальный пептид, катехоламины, эндорфины и другие гормоны, однако, за исключением диареи (которая наблюдается, по разным сведениям, у 10-20% больных) это редко приводит к диагностически значимым симптомам. У здоровых людей уровень кальцитонина в крови не должен превышать 5-10 пг/мл. По некоторым данным, примерно 20-30% больных МТК характеризуются нормальными значениями кальцитонинемии натощак, и в таких случаях с диагностической целью (особенно, в тех случаях, когда генетический анализ невозможен) могут быть использованы нагрузочные, или провокационные, тесты. К их числу относятся пробы с глюконатом кальция (10-минутная внутривенная инфузия из расчета 1,7 мг Ca^{2+} /кг веса, оценка уровня кальцитонина в крови на 15-30 мин) и пентагастрином (0,5 мкг/кг веса с анализом кальцитонинемии на 2-10 мин). Концентрация кальцитонина у людей без признаков патологии при использовании пентагастрина не должна быть, как полагают, выше 30-40 пг/мл у женщин и 100-110 пг/мл - у мужчин [26]. Предложен также тест с применяемым в лечении язв желудочно-кишечного тракта и при инфицированности *H. pylori* блокатором H_2 -рецепторов омепразолом (40 мг/день в течение 4 дней); он вызывает меньше побочных реакций, чем пентагастрин, но считается и менее эф-

фективным [49]. При прослеживании больных МТК после тиреоидэктомии уровень кальцитонина в крови нередко повышается до выявления клинических признаков прогрессирования, но, к сожалению, не всегда коррелирует с успешностью последующей терапии. Мнение о прогностической значимости определения кальцитонинемии перед или вскоре после тиреоидэктомии в отношении выживаемости больных МТК к настоящему времени не единодушно; многие отдают предпочтение в этом плане стадии заболевания/степени распространения процесса. Следует добавить также, что хотя еще недавно казалось, что формируется примат генетического подхода к диагностике МТК над определением кальцитонина, в некоторых рекомендациях зарубежных тиреоидологов и в ряде публикаций в периодической печати всерьез обсуждается вопрос о том, не следует ли перейти к рутинной оценке концентрации кальцитонина в крови (с использованием при необходимости и нагрузочных тестов) во всех случаях, подозрительных, по данным биопсии и цитологического исследования, на РЩЖ. Очевидно, ближайшие несколько лет позволят определиться, насколько подобные предложения правомочны и реальны.

Выше уже упоминались т.н. множественные эндокринные неоплазии 2 типа (MEN2). Поскольку данная проблема отчасти рассматривалась на недавней Отечественной школе онкологов [11], отметим, что практический смысл знакомства с этим разделом онкоэндокринологии и онкологии состоит, прежде всего, в том, что, сталкиваясь в клинике с, казалось бы, изолированными случаями некоторых опухолей эндокринных желез, целесообразно оценить, не являются ли они компонентами синдрома MEN, чем будет определяться и дальнейшая диагностическая и лечебная тактика. Исходя из нейроэндокринных клеток АПУД-системы, эти новообразования – в отличие от спорадических опухолей той же гистологической природы и локализации – наследуются по аутосомно-доминантному типу и характеризуются определенными особенностями клинического течения. Напомним, что выделяют три разновидности множественных эндокринных неоплазий: MEN1 (синдром Вермера), MEN2A (синдром Сиппла) и MEN2B (синдром Горлина). Для MEN1 характерно, в первую очередь, сочетание опухолей паращитовидных желез, островковой ткани поджелудочной железы и гипофиза (включая пролактин-, соматотропин-, АКТГ-, гонадотропин- или ТТГ-секретирующие аденомы). Напротив, типичным признаком синдромов, входящих в группу MEN2 (который и интересует нас в большей степени), является сочетание медулярной карциномы щитовидной железы, феохромоцитомы и гиперплазии паращитовидных желез. В то время как МТК наблюдается у 95-100% больных с синдромом MEN2A, феохромоцитомы и новообразования паращитовидных желез, встречаются, соответственно в 65-75% и 20-25% случаев. Следовательно, МТК примерно в 3 раза чаще комбинируется с феохромоцитомой, чем с аденомами паращитовидных желез. Различие между синдромами MEN2A и MEN2B

(помимо некоторых генетических особенностей) преимущественно состоит в том, что при втором варианте картина дополняется множественными ганглионейромами слизистых оболочек губ, рта и языка, а гиперпаратиреоз является редко, менее чем в 5% случаев [1].

У больных с синдромом MEN2 выявлены изменения в хромосоме 10, в участке, содержащем протоонкоген *RET*. Мутации этого гена, приводящие к приобретению им трансформирующей способности, сочетаются с усилением его аутофосфорилирования (что более свойственно синдрому MEN2B) и с другими проявлениями повышения киназной активности. Выявление мутаций в гене *RET* в настоящее время продолжает считаться основным диагностическим тестом, по важности и надежности превосходящим определение кальцитонина (с теми попытками недавней коррекции такого заключения, о которых говорилось несколько выше; однако вряд ли эти попытки должны приниматься во внимание при подозрении на синдром множественных эндокринных неоплазий). За наследственные/семейные формы МТК, как правило, «отвечают» зародышевые (*germ-line*) мутации гена *RET*, происходящие в первичных половых клетках; при спорадических же случаях заболевания могут быть выявлены соматические мутации этого онкогена [23]. Делаются попытки приписать статус маркеров МТК и некоторым аллельным полиморфизмам гена *RET*, но пока без особого успеха. Генетическое исследование (поиск мутаций), как полагают, необходимо проводить в раннем детском возрасте при семейной предрасположенности к MEN2, а также всем больным МТК и феохромоцитомой, независимо от их семейного анамнеза [1, 17]. Феохромоцитомы при синдроме MEN2A значительно чаще, чем при спорадическом варианте, представлены в виде билатеральных поражений, но реже бывают злокачественными. Пароксизмальная форма артериальной гипертензии при феохромоцитомах, входящих в состав MEN2A, более часта, чем постоянная. Диагностика феохромоцитомы, основанная на определении ванилилминдальной кислоты, адреналина и норадреналина в моче, в сочетании с комплексом современных визуализирующих методов, в случае синдрома MEN2A соответствует таковой при спорадических наблюдениях. В части случаев синдрома выявлению феохромоцитомы предшествует обнаружение болезни Гиршпрунга (наследственной аномалии развития толстой кишки), которая так же, как и МТК, может быть связана с мутациями в гене *RET*. Лечение основных компонентов синдрома MEN2A сводится, в первую очередь, к хирургическому вмешательству, включая профилактическую тиреоидэктомию.

Факторами риска для значительного числа злокачественных новообразований являются инсулинорезистентность, сахарный диабет и ожирение, нередко упоминаемые в купе с метаболическим синдромом/синдромом канкрофилии и составляющие их основу [2, 8]. Применительно к РЩЖ в этом плане чаще всего упоминается ожирение [43], а другие изменения такого рода не очень выражены, подтверждая тезис об отсутствии явной зави-

симости от процессов, ассоциированных со старением. В ранее проведенном нами исследовании, посвященном внутриреодным гормонально-метаболическим особенностям, которые могут быть выявлены у больных раком щитовидной железы, было показано, что женщинам, страдающим фолликулярным раком, чаще присущи ранний приход менархе, более позднее наступление менопаузы и более длительный активный (репродуктивный) период. При папиллярной карциноме наиболее характерной особенностью, которая может быть косвенно связана с гиперэстрогемией, как оказалось, является избыточная масса тела. Было подтверждено также наблюдение о том, что частота курящих среди женщин - больных РЩЖ нередко ниже, чем в популяции в целом, что может иметь отношение к модифицирующему эффект эстрогенов влиянию курения и непрямым образом характеризовать значимость эстрогенного фактора в развитии тиреоидной карциномы [2].

В этом отношении необходимо отметить, что хотя ориентиром для эффективной терапии РЩЖ тироксином является уровень тиреотропинемии, сам тиреотропный гормон давно уже не считается единственным или доминирующим гормональным регулятором пролиферации тиреоидного эпителия. Наряду с рядом упоминавшихся ростовых факторов (например, ЭФР и ИПФР) особое внимание в этом отношении уделяется эстрогенам [2, 36]. Следует напомнить, что болезни щитовидной железы характеризуются выраженной тягой к более частому выявлению в женской популяции. РЩЖ тоже (если не считать детей до наступления полового созревания) не является исключением, и обычно отмечается, что женщины заболевают им, по крайней мере, в 2,5-3 раза чаще, чем мужчины. Причины подобных различий нельзя считать окончательно выясненными; тем не менее, достаточно давно одной из них считаются своеобразные взаимоотношения, существующие между тиреоидной и репродуктивной функцией. Добавим, что если дифференцированная тиреоидная карцинома выступает как компонент т.н. первично-множественных опухолей, то вторым новообразованием при этом чаще всего является рак молочной железы [4, 35].

В течение последних 10 лет на смену косвенным наблюдениям приходит немалое число свидетельств, более четко характеризующих данную проблему и позволяющих делать на этом основании и некоторые практические выводы. Показано, например, что эстрадиол в концентрации 10^{-8} – 10^{-6} М усиливает клеточное размножение в ряде линий РЩЖ, и этот эффект носит дозо-зависимый характер [36]. В нормальной и малигнизированной ткани щитовидной железы выявлены рецепторы эстрогенов и прогестерона, частота обнаружения и концентрация которых связана, в частности, со степенью дифференцировки опухоли [32]. В 50-60% случаев тиреоидных карцином иммуногистохимическим методом удается обнаружить ароматазу (эстрогенсинтетазу), что отражает способность к локальной продукции эстрогенов и может быть одним из факторов самоподдержания

опухолевого роста [48]. Использование эстрогенсодержащей заместительной гормонотерапии в менопаузе (ЗГТ), а также применение стероидных контрацептивов, как правило, не увеличивает риска развития РЩЖ. В то же время, этот риск может, по некоторым данным, возрастать у женщин с искусственной менопаузой, которые в течение того или иного времени пользуются ЗГТ. Наконец, немалую важность представляет тот факт, что антиэстроген тамоксифен, самостоятельное влияние которого на щитовидную железу достаточно многокомпонентно и разнообразно, способен ограничивать митогенный эффект эстрогенов на тиреоидную ткань [34]. Эти и ряд других наблюдений демонстрируют оправданность продолжения изучения взаимосвязи эстрогенов с развитием и поддержанием роста опухолей щитовидной железы и, возможно, разработки на этой основе терапевтических и превентивных воздействий.

Модификаторы и механизмы канцерогенеза в ткани щитовидной железы

Помимо избыточной гормональной стимуляции тиреоидного эпителия, среди факторов, оказывающих влияние на риск развития РЩЖ, немалое внимание уделяется количеству поступающего в щитовидную железу йода и лучевой нагрузке. Интенсивность захвата йода щитовидной железой определяется как особенностями функционирования «йодной ловушки» (включая экспрессию натрий-йодного симпортера), так и в значительной степени присутствием йода в среде обитания. Хотя большее число исследователей отдают предпочтение йодной недостаточности в качестве фактора предрасположенности к РЩЖ у взрослых и детей [см. 4, 15], высказываются и взгляды противоположного характера [37]. Нельзя сказать, что имеется полное единство и в отношении того, частота каких морфологических вариантов РЩЖ модифицируется в наибольшей степени под влиянием дефицита или избытка йода и каков механизм подобного модифицирующего эффекта. Так, по одним данным, в случае заметной йодной недостаточности (экскреция йода – менее 50-70 мкг/сут.) относительный прирост заболеваемости происходит за счет фолликулярных карцином, а папиллярные начинают доминировать, напротив, при использовании йодной профилактики [27]. По другим наблюдениям, особой зависимости гистотипа РЩЖ от поступления йода ингаляционным путем, с водой и пищевыми продуктами не выявлено. Некоторые исследователи полагают, что механизм воздействия йода или его дефицита на щитовидную железу опосредован изменениями в секреции ТТГ, другие подобного отклонения в тиреоидном гомеостате не усматривают [33]. Одной из переменных, порождающих упомянутое различие точек зрения, могут быть регионально-этнические особенности как самого РЩЖ, так и поступления йода в организм. С другой стороны, избыток или недостаток йода могут действовать не самостоятельно, а в сочетании с дополнительными факторами, например, с радиацией. В этом

отношении существенно, что в то время, как в регионе, пострадавшем от Чернобыльской аварии, риск развития РЩЖ был тем выше, чем большая доза облучения приходилась на щитовидную железу и чем более выраженным был дефицит йода [6, 15], у однократно облучавшихся крыс (4 Гр) радиационный канцерогенез в щитовидной железе усиливался – в сравнении с нормальным йодопотреблением – в одинаковой степени как при избытке, так и при недостаточности йода [16]. В то же время, сомнений в целесообразности использования препаратов/солей йода для превентивной защиты щитовидной железы от действия выброшенного в атмосферу радиоактивного йода (и даже после такого выброса), как правило, ни у кого не возникает [6, 18].

Помимо неблагоприятных и потенциально возможных эксцессов, связанных с промышленным производством и использованием атомной энергии, источниками нежелательного облучения щитовидной железы могут служить и, в принципе нередко являются, терапевтические мероприятия, проводимые по поводу внетиреоидной патологии (лимфопролиферативные заболевания, опухоли головы и шеи и т.д.). Считается, что риск радиоиндуцированных опухолей щитовидной железы у людей, подвергавшихся в упомянутом контексте лучевой терапии, в течение первых 5 лет в 15-50 раз выше, чем у не облучавшихся больных [31]. Канцерогенное действие ионизирующей радиации наиболее высоко в возрасте до 15-19 лет, что нередко объясняют значительно большей (до 50-70 раз по сравнению с 40-60 годами) интенсивностью пролиферации тиреоцитов в этот период времени. В качестве дополнительных патогенетических и модифицирующих факторов радиационного канцерогенеза в тиреоидной ткани рассматриваются доза и тип облучения (в том числе, было оно получено одномоментно или на протяжении определенного временного периода), пол субъекта, особенности ангиогенеза, аутоиммунные реакции и, как уже говорилось, вариации в поступлении йода в щитовидную железу. Не исключена в данном случае и определенная специфика повреждений генетического аппарата. В частности, в одной из работ, публикация которой вызвала заметный резонанс, сообщалось, что в папиллярных карциномах щитовидной железы у людей, проживавших в зоне действия аварии в Чернобыле, частота выявления мутаций гена *BRAF* была значительно более редкой, чем в случаях заболевания, с избыточным облучением не связанных [40]. Напротив, перестройки в гене *RET* в случае радиационного воздействия могут выявляться чаще [13].

Говоря о роли изменений генома в происхождении РЩЖ, в дополнение к тому, что было сказано только что, а также выше – в разделах, посвященных медуллярному раку и синдрому MEN2, - необходимо отметить, что соматические мутации целого ряда протоонкогенов участвуют, как считается, в патогенезе и спорадических случаях заболевания [13, 23, 40]. Восприятию существующей в этом отношении информации может способствовать

табл. 2; существенной характеристикой накапливающихся данных являются попытки использовать их с целью оценки злокачественности опухоли и предсказания течения/прогноза заболевания [13].

В итоге, можно надеяться, что учет ряда факторов окружающей среды, особенностей эпидемиологии процес-

са, а также сочетанное использование наиболее адекватных эндокринных и генетических параметров и воздействий (включая высокотехнологичные), действительно окажется тем оптимальным набором критериев и средств, на котором будут строиться понимание патогенеза, диагностика, терапия и профилактика РЩЖ.

Литература

1. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Петеркова В.А. и др. Синдром множественных нейроэндокринных неоплазий типа 2 // Пробл. эндокринологии. – 2003. – Т.49(2). – С.37-43.
2. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб: Наука. 2004, 343с.
3. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Крюковских (Порозова) А.А. и др. Сиофор (метформин) как модификатор тиреотропин-ингибирующего эффекта тироксина // Клини. Экспер. тиреоидол. – 2006. – Т. 2(4) – С.47-51.
4. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Руководство. – СПб: Питер. 2005, 368с.
5. Гамаюнова В.Б., Евтушенко Т.П., Вагнер Р.И. и др. Особенности тиреоидного статуса и их клиническое значение при первичном и рецидивирующем раке щитовидной железы // Вопр.онкол. – 1998. – Т.44(3). – С.337-341.
6. Герасимов Г.А., Фигге Дж. Чернобыль: 20 лет спустя. Роль дефицита йода в развитии заболеваний щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС. Москва. 2006, 40с.
7. Гринева Е.Н. Узловые образования щитовидной железы: диагностика и врачебная тактика. Автореф. дисс. д.м.н. Санкт-Петербург. 2004, 41 с.
8. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина. 1987, 289с.
9. Лушников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. – М.: Медицина. 2003, 261с.
10. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2005 г. Санкт-Петербург. 2006, 123с.
11. Нейроэндокринные опухоли // Практик. онкол. – 2005. – Т.6 (4). – С.193-246.
12. Романчишин А.Ф., Колосюк В.А., Богатурия Г.О. Рак щитовидной железы - проблемы эпидемиологии, этиопатогенеза и лечения. – СПб.: WELCOME, 2003. – 256 с.
13. Румянцев А.В., Румянцев П.О., Ильин А.А. Клинико-генетические аспекты спорадического немедулярного рака щитовидной железы // Клини. эксперим. тиреоидол. – 2006. – Т.2(1). – С.16-20.
14. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 году. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена. 2002, 264с.
15. Шахтарин В.В., Цыб А.Ф., Степаненко В.Ф., Марченко Л.Ф. Влияние йодной эндемии на развитие радиогенного рака щитовидной железы у детей и подростков // Вопр. онкол. – 2002. – Т.48(3). – С.311-317.
16. Boltze C., Brabant G., Dralle H. et al. Radiation-induced thyroid carcinogenesis as a function of time and dietary iodine supply: an in vivo model of tumorigenesis in the rat // Endocrinology. – 2002. – Vol. 143(7). – P.2584-2592.
17. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P.5658-5671.
18. Cardis E., Kesminiene A., Ivanov V. et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131-I in childhood // J. Natl. Cancer Inst. – 2005 – Vol. 97(10). – P. 724-732.
19. Coben R., Quidville V., Biban H. Medullary thyroid carcinoma and hormones // Ann. Med. Interne (Paris) – 2003. – Vol. 154. – P.109-116.
20. Cooper D.S., Doberty G.M., Haugen B.R. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce // Thyroid – 2006. – Vol. 16(2). – P.1-34.
21. Cooper D.S., Specker B., Ho M. et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry // Thyroid – 1998. – Vol. 8(9). – P.737-744.
22. Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 // JAMA. – 2006. – Vol. 295(18). – P.2164-2167.
23. DeLellis R.A. Pathology and genetics of thyroid carcinoma // J.Surg.Oncol. – 2006. – Vol. 94(8). – P.662-669.
24. de Matos P.S., Ferreira A.P., Ward L.S. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in autopsy and surgical series // Endocr. Pathol. – 2006. – Vol. 17(2). – P.165-173.
25. Duntas L.H., Tsakalacos N., Grab-Duntas B. et al. The use of recombinant human thyrotropin (Thyrogen) in the diagnosis and treatment of thyroid cancer // Hormones (Athens) - 2003. – Vol. 2(3). – P. 169-174.
26. Fisher D.A. (ed.) Endocrinology. Test selection and interpretation. 2nd edition. California: Quest Diagnostics. 1998. – P.53-54.
27. Gorges R., Maniecki M., Jentzen W. et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy // Eur. J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 153(1). – P.49-55.

28. Gyde H, O'Neill J.T., Patel A. et al. Differentiated thyroid carcinomas from children and adolescents express IGF-I and the IGF-I receptor (IGF-I-R). Cancers with most intense IGF-I-R expression may be more aggressive // *Pediatr. Res.* 2004. – Vol. 55(4). – P.709-715.
29. Huszno B., Szybinski Z., Przybylik-Mazurek E. et al. Influence of iodine deficiency and iodine prophylaxis on thyroid cancer histotypes and incidence in endemic goiter area // *J. Endocrinol. Invest.* – 2003. – Vol. 26(Suppl 2). – P.71-77.
30. Iervasi A., Iervasi G., Carpi A., Zuchelli G.C. Serum thyroglobulin measurement: clinical background and main methodological aspects with clinical impact // *Biomed Pharmacoter.* – 2006. – Vol. 60(8). – P.414-424.
31. Jereczek-Fossa B.A., Alterio D., Jassem J. et al. Radiotherapy-induced thyroid disorders // *Cancer Treat. Rev.* – 2004. – Vol. 30(4). – P.369-384.
32. Kawabata W., Suzuki T., Moriya T. et al. Estrogen receptors (alpha and beta) and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in thyroid disorders: possible in situ estrogen synthesis and actions // *Mod. Pathol.* – 2003. – Vol. 16(5). – P.437-444.
33. Laurberg P., Jorgensen T., Perrild H. et al. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease: status and perspectives // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155. – P.219-228.
34. Lee M.L., Chen G.G., Vlantis A.C. et al. Induction of thyroid papillary carcinoma cell proliferation by estrogen is associated with an altered expression of Bcl-xL // *Cancer J.* – 2005. – Vol. 11(2). – P.113-121.
35. Li C.I., Rossing M.A., Voigt L.F., Daling J.R. Multiple primary breast and thyroid cancers: role of age at diagnosis and cancers treatments (United States) // *Cancer Causes Control.* – 2000. – Vol. 11. – P.805-811.
36. Manole D., Schildknecht B., Gosnell B. et al. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1072-1077.
37. Nagataki S., Nystrom E. Epidemiology and prevention of thyroid cancer // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12 (10) – P.889-896.
38. Nicolussi A., D'Inzeo S., Santulli M. et al. TGF-beta control of rat thyroid follicular cells differentiation // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2003. – Vol. 207(1-2). – P.1-11.
39. Niedzila M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children // *Endocrine-Related Cancer* – 2006. – Vol. 13. – P. 427-453.
40. Nikiforova M.N., Ciampi R., Salvatore G. et al. Low prevalence of BRAF mutations in radiation-induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas // *Cancer Lett.* – 2004. – Vol. 209. – P.1-6.
41. Ries L.A.G., Harkins D., Krapcho M. et al. (eds.) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. National Cancer Institute, Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/, posted to the SEER web site 2006.
42. Riesco-Eizaguirre G., Santisteban P. A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications // *Eur J Endocrinol.* – 2006 – Vol. 155(4). – P. 495-512.
43. Samanic C., Gridley G., Chow W.H. et al. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans // *Cancer Causes Control.* – 2004. – Vol. 15(1). – P.35-43.
44. Schlumberger M.J. Papillary and follicular thyroid carcinoma // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338(5). – P.297-306.
45. Shargorodsky M., Serov S., Gavish D. et al. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma // *Thyroid* – 2006. – Vol. 16(4). – P. 381-386.
46. Sherman S.I., Angelos P., Ball D.W. et al. Thyroid carcinoma. National Comprehensive Cancer Network // *Clinical Practice Guidelines in Oncology* – 2006. – Version 2.
47. Tita P., Ambrosio M.R., Scollo C. et al. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2005. – Vol. 63(2). – P.161-167.
48. Valle L D., Ramina A., Vianello S. et al. Potential for estrogen synthesis and action in human normal and neoplastic thyroid tissues // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1998. – Vol 83. – P.3702-3709.
49. Vitale G., Ciccarelli A., Caraglia M. et al. Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs pentagastrin // *Clin. Chem.* – 2002. – Vol. 48(9). – P.1505-1510.
50. Yeh M.W., Rougier J.P., Park J.W. et al. Differentiated thyroid cancer cell invasion is regulated through epidermal growth factor receptor activation of matrix metalloproteinase // *Endocr. Relat. Cancer* – 2006. – Vol. 13(4). – P.1173-1183.

Поступила в редакцию 07.03.2007 г.