

# 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. Портле- (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 насе-

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 в 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 аблации 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 аблацию 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 аблация		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 тироксинами тиреотропинемией [см. 21]. Под надежным подавлением понимается снижение концентрации ТТГ до значений менее 0,1 мЕд/л, 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 мЕд/л (!) [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].