

© А. С. Зотов, 2005

УДК 616.441-006.6+618.19-006.6]-092

А. С. Зотов

## ПОЛИНЕОПЛАЗИЯ: РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ — ЧАСТОТА, ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Кафедра онкологии Национального медицинского университета, Киев, Украина

Драматическая ситуация с заболеваемостью и смертностью от рака молочной железы (РМЖ), сложившаяся в последние десятилетия минувшего века в индустриально развитых странах мира, придала этому заболеванию статус не только медицинской, но и социальной проблемы. Например, в США стойкая тенденция к повышению заболеваемости РМЖ сопровождалась ростом смертности от этого заболевания (прирост смертности в 1983—1987 гг. составил 3,4%) [80].

Общество реагировало на это адекватно: ряд предпринятых мер по противораковой пропаганде, ранней диагностике, разработке и широкому применению эффективных методов лечения позволил переломить неблагоприятную тенденцию в смертности при одновременном признании ограниченности возможностей современной медицины в предотвращении РМЖ. Как сообщается в ежегодном отчете о статистике рака в США, при сохраняющемся ежегодном приросте заболеваемости в 1,2% с 1992 по 1998 г., в 1989—1995 гг. смертность снижалась на 1,6% ежегодно, а в 1995—1998 гг. — на 3,4% [46]. Аналогичные тенденции наблюдались в Канаде [19], Швейцарии [52] и многих других западных странах. В России, Украине рост заболеваемости и поныне сопровождается параллельным увеличением показателей смертности [4, 5]. В РФ стандартизованный показатель смертности женщин от РМЖ возрос за 1991—2000 гг. на 17,3% и составил в 2000 г. 17,24 на 100 000 (среднегодовой прирост 1,8%).

Мировые тенденции к повышению продолжительности жизни после излечения РМЖ привели к росту числа пациенток, заболевших впоследствии второй злокачественной опухолью. Пристальное внимание исследователей привлекает сочетание РМЖ и рака щитовидной железы (РЩЖ). Распространенность последнего не так велика, как РМЖ: на территориях, не подвергавшихся радиоактивному заражению, частота РЩЖ составляет 2,0—3,8 случая на 100 000 женского населения и 1,2—2,6 — мужского. Низкая заболеваемость РЩЖ отмечается в некоторых европейских странах (Дания, Голландия, Словакия), высокая — в Исландии и на Гавайях [60]. Тем не менее количество исследований, посвященных этой далеко не лидирующей локализации рака, постоянно возрастает. Это объясняется рядом факторов. Во-первых, это устойчивый рост заболеваемости — в США заболеваемость с 1973 по 2000 г. почти удвоилась [80]. Очевидно также, что подобная тенденция к росту имеет "внутренние резервы": аутопсийные данные свидетельствуют о том, что у 6% умерших взрослых в США и более 20% — в Японии имеются микроочаги опухоли в щитовидных железах (ЩЖ), не диагностированные прижизненно [63]. По данным Н. Bisi и соавт. [14], на 145 тыс. вскрытий с 1931 по 1989 г. неоплазии ЩЖ обнаружены в 8,4% случаев, причем 68,2% из них злокачественные.

Во-вторых, проблема РЩЖ актуальна в связи с возможной ролью йодного дефицита в его этиологии и, следовательно, возможностью предотвращения путем йодной профилактики и лечения йоддефицитных заболеваний ЩЖ. За 21 год после прекращения всеобщей йодной профилактики в Тасмании (йоддефицитный регион) заболеваемость РЩЖ возросла с 2,45 на 100 000 женского населения и 0,75 — мужского в 1978—1984 гг. до 5,33 и 1,76 соответственно в 1992—98 гг. [19]. В особенностях содержания йода в пищевом рационе и повышенном естественном радиационном фоне многие авторы видят причину повышенной распространенности РЩЖ на отдельных территориях (например, в Северной Италии) [32] и в этнических группах [70, 77]. Установлено значение йодного дефицита в повышении риска развития РЩЖ, который может реализоваться как непосредственно стимулирующей ТТГ [17], так и через возникновение эндемического зоба, существенно увеличивающего риск [13]. Выказывается, однако, мнение о том, что хроническое высокое потребление йода значительно увеличивает риск РЩЖ у женщин с субклинической дисфункцией ЩЖ [44] и отягощенным репродуктивным анамнезом [50].

Третья причина состоит в высокой чувствительности ЩЖ к радиационному онкогенезу. Это подтверждено исследованиями

пострадавших после взрывов в Хиросиме и Нагасаки и на испытаниях ядерного оружия в пустыне Невада, на Новой Земле и Маршалловых островах. Применявшаяся в 40—50-е годы XX века лучевая терапия на область головы и шеи по поводу акне, тонзиллита и аденоидных вегетаций у детей была причиной повышенной заболеваемости РЩЖ. Аналогичные данные получены и в последние десятилетия при радиотерапии злокачественных новообразований у детей [11, 69].

Последний фактор особенно значителен в связи с Чернобыльской катастрофой. Частота РЩЖ у детей на Украине возросла более чем в 10 раз, составив в 1996—1997 гг. 0,45 случая на 100 000 детей по сравнению с 0,04 случая в 1981 г. Морфологически большинство опухолей представляли собой папиллярный рак с агрессивным течением, метастазами в лимфатические узлы, инвазией вен и экстранодальным распространением [65, 83]. Аналогичные тенденции имеют место в Белоруссии, Брянской и Калужской областях России [79]. Прирост стандартизованного показателя заболеваемости РЩЖ в России в 1989—2001 гг. составил 133,3% [7].

На частое сочетание РМЖ и РЩЖ онкологи обратили внимание давно. Описания отдельных случаев и серий наблюдений в научной литературе 50—60-х годов минувшего столетия (K. Daubner, 1961; P. Lumbroso и соавт., 1961 — цит. по [10]) сменились более масштабными исследованиями. Наиболее важные из последних публикаций приведены в таблице. Публикации, свидетельствующие о частом сочетании онкопатологии молочной железы (МЖ) и ЩЖ, представлены в отечественной литературе. Однако они, к сожалению, скромны по дизайну и объему выборки по сравнению с зарубежными [1, 2, 9].

Значительное количество публикаций посвящено попыткам выяснить патогенетические механизмы сочетанной патологии МЖ и ЩЖ. Одним из направлений работ является выяснение роли неопухолевых и предопухолевых заболеваний ЩЖ в этиологии РМЖ.

В серии публикаций М. Goldman и соавт. [37—39], изучавших показатели смертности среди пациенток, лечившихся в клинике болезней щитовидной железы Массачусетского госпиталя в 1925—1974 гг., установлено, что смертность у больных с доброкачественными заболеваниями ЩЖ (10,9%) не отличается от смертности у лиц без таковых (10,5%). Аналогичные тенденции имели место и в смертности от злокачественных новообразований (21 и 24% соответственно). В исследуемой группе пациенток была ниже смертность от рака органов пищеварения, но выше — от РЩЖ (11,5% против 4,2%) и новообразований других органов. Смертность от РМЖ в этой группе составила 21,3% против 22,2% в группе сравнения. Пациентки с тиреоидитом Хашимото реже умирали от РМЖ, тогда как больные эутиреоидным зобом — чаще [39]. У женщин с гипертиреозом отмечено статистически значимое повышение числа смертей от рака поджелудочной железы и органов дыхания, но не от РМЖ [38].

При сравнении 1362 больных РМЖ и 1250 здоровых женщин [17] оказалось, что пролеченные болезни ЩЖ (гипо-, гипертиреоз, зоб) не влияли на риск заболевания РМЖ. Гипертиреоз или зоб достоверно снижали риск РМЖ (это, однако, отмечено на небольшом числе пациенток). Заместительная терапия L-тироксина, избыток массы тела, бесплодие незначительно повышали риск РМЖ.

На возможность повышения риска РМЖ при заместительной терапии L-тироксинами указывают также Н. Vorherr и соавт. [88]. Авторы отмечают, что гипертиреоз может как снижать риск РМЖ (приводя в пример медленное прогрессирование запущенного РМЖ у пациенток с гипертиреозом)<sup>1</sup>, так и повышать

<sup>1</sup>Следует отметить, что при изучении трансплантационного РМЖ на крысах повышение сывороточного уровня Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> приводило к замедлению роста опухоли; у тиреоидэктомированных крыс она имела более агрессивное течение [3].

## Краткая характеристика публикаций, посвященных эпидемиологии полинеоплазии РЩЖ — РМЖ

| Исследование                                                                                                                                                                                                                                                      | Методология                                                                                                   | Материал                                                                                                                                                                                                         | Выводы                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| США, Техас, 1976—1997 гг., R. Vassilopoulou-Sellin и соавт. [85]                                                                                                                                                                                                  | Частоту первично-множественного РМЖ и РЩЖ сравнивали с ожидаемой, рассчитанной на основании базы данных SEER  | Среди 18 931 больной РМЖ выявлено 11 больных РЩЖ — частота была соизмерима с ожидаемой. Среди 1013 больных РЩЖ у 24 диагностирован РМЖ                                                                           | В возрасте 40—49 лет у пациенток с РЩЖ фактическая частота РМЖ значительно выше, чем ожидаемая                                                                              |
| США, Коннектикут, 1935—1978 гг., E. Ron [68]                                                                                                                                                                                                                      | Частоту первично-множественного РМЖ и РЩЖ сравнивали с ожидаемой                                              | Из 1618 больных РЩЖ у 34 диагностирован РМЖ, из 39 194 пациенток с РМЖ у 24 диагностирован РЩЖ                                                                                                                   | У женщин старше 40 лет с фолликулярным РЩЖ имеется 10-кратное увеличение риска заболеть РМЖ                                                                                 |
| США, Коннектикут, 1935—1982 гг., E. Harvey [40]                                                                                                                                                                                                                   | То же                                                                                                         | Вторая опухоль была диагностирована у 3984 из 41 109 болевших РМЖ, что существенно превысило ожидаемую частоту у 2426 пациенток (относительный риск — ОР составил 1,6)                                           | Максимальный риск второй опухоли наблюдался для рака яичников (ОР 1,7), РЩЖ (ОР 1,6), меланомы (ОР 1,5), рака тела матки (ОР 1,2)                                           |
| США, Западный Вашингтон, 1974—1994 гг., C. Li [53]                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                               | Диагностировано 38 632 случая РМЖ и 2189 — РЩЖ, вторая опухоль диагностирована у 71 женщины                                                                                                                      | Отношение шансов заболеть второй опухолью составило 1,5, а для женщин старше 45 лет, болевших РЩЖ, — 2,3. Характер лечения первой опухоли не влиял на риск заболеть второй  |
| США, Западный Вашингтон, 1974—1979 гг., A. McTierpan и соавт. [58]                                                                                                                                                                                                | Установление факторов риска РМЖ среди женщин, болевших РЩЖ                                                    | Интервьюированы 182 пациентки, перенесшие РЩЖ, и 389 здоровых женщин контрольной группы                                                                                                                          | РМЖ в анамнезе увеличивает почти втрое риск развития РЩЖ по сравнению с женщинами, не болевшими РМЖ                                                                         |
| Ретроспективный когортный анализ на основе базы данных Национального института рака (SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results), объединяющий 11 популяционных канцер-регистров, охватывающий около 14% населения США. 1973—1994 гг. A. Chen и соавт. [24] |                                                                                                               | Общее число лиц, включенных в анализ, составило 1 333 115. Диагноз РЩЖ поставлен 113 пациенткам, болевшим РМЖ (ОР 0,99 при $p = 0,579$ ). Среди болевших РЩЖ заболели РМЖ 152 женщины (ОР 1,18 при $p = 0,007$ ) | Достоверно повышенный риск заболеть РМЖ был у белых женщин в пременопаузе (20—44 лет), перенесших РЩЖ. Не обнаружено увеличенного риска развития РЩЖ у женщин, болевших РМЖ |
| Общенациональный канцер-регистр Японии, 1963—1982 гг. [21], Z. Iwasa [47]                                                                                                                                                                                         |                                                                                                               | Среди 47 005 больных РМЖ у 1,6% развилась вторая опухоль, причем в 26,2% случаев это был рак желудка, в 26,2% — контралатеральный РМЖ, в 7,7% — колоректальный рак, в 7,1% — рак шейки матки, в 4,8% — РЩЖ       | Отношение ожидаемого числа таких пациенток к фактическому составило 1,3, причем для РЩЖ — 3,7. Характер лечения РМЖ не влиял на риск заболеть РЩЖ [35]                      |
| Япония, Осака, 1970—1994 гг., H. Tanaka и соавт. [81]                                                                                                                                                                                                             | Отношение ожидаемого числа пациентов, заболевших второй опухолью к, фактическому (observed-to-expected ratio) | У 117 из 2786 больных РМЖ развилась вторая опухоль                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                             |

его у женщин в пременопаузе. Мнение о том, что заместительная терапия тиреоидными препаратами приводит к повышению заболеваемости РМЖ, высказывается и в работе С. Kardi [48]: частота развития РМЖ при этом составила 12,1% по сравнению с 6,2% в контроле, причем наблюдалась прямая зависимость заболеваемости, от длительности приема препаратов. Особенно показательна частота РМЖ у нерожавших женщин: 33% у получавших заместительную терапию и 9,3% в контроле.

В популяционном исследовании по методике случай—контроль, охватившем 4575 больных РМЖ и 4682 лица контрольной группы в 5 штатах США, показано, что болезни ЩЖ не ассоциировались с РМЖ, такая связь отмечена только у рожавших женщин, переболевших РЩЖ. Авторы делают заключение о том, что риск РМЖ не связан с болезнями ЩЖ, а также с характером их лечения, менструальным статусом и наличием родов [72]. Между тем другая группа исследователей [58] обнаружила, что у больных РМЖ вероятность развития РЩЖ в 3 раза выше, чем у здоровых женщин; повышала этот риск также избыточная масса тела. Другие факторы, в том числе репродуктивная функция, не влияли на этот риск. Не обнаружили достоверных различий между ожидаемым и фактическим числом заболевших РМЖ среди здоровых и больных с тиреоидной патологией A. Hedley и соавт. [42].

Необходимо отметить, что подобные разногласия в оценке роли гипер- и гипотиреоза прослеживаются и в публикациях 50—60-х годов [74].

С. Giani и соавт., обследовав 102 пациенток с РМЖ и 100 здоровых итальянских женщин, обнаружили преобладание болезней ЩЖ у первых (46% против 14%). Для эутиреоидного зоба эти цифры составили 27,4 и 10%, для зоба Хашимото — 13,7 и

2% соответственно. Между тем уровни свободного  $T_3$ ,  $T_4$  и ТТГ существенно не различались. Титры антител к тиреоидной пероксидазе (аТПО) были выше у больных РМЖ (23,5 и 8%), тогда как различий в концентрации тиреоглобулина не было. У пациентов с опухолями МЖ чаще обнаруживалось сочетание анти-тиреоидных антител с клинически верифицированным аутоиммунным тиреоидитом. Не выявлено связи рецепторного статуса опухоли и сывороточного уровня анти-тиреоидных антител [36]. Авторы предполагают, что аТПО, играя важную роль в анти-тирозинсвязываемой цитотоксичности в ткани ЩЖ, могут реализовывать подобный эффект и в МЖ. Кроме того, поскольку экспрессия рецепторов к ТТГ обнаружена в экстра-тиреоидных тканях, не исключено их наличие в МЖ.

В исследованиях, проведенных P. Smyth и соавт. [73] в Ирландии (обследовано 200 больных РМЖ, 354 доброкачественными заболеваниями МЖ и 124 здоровых женщин), установлено, что средние значения объема ЩЖ, а также доля женщин с увеличенным ее объемом (более 18 мл) были достоверно выше в группе РМЖ, причем они не различались до и после лечения. Средний объем ЩЖ был также достоверно выше среди пациенток с доброкачественными заболеваниями МЖ. Этими же авторами показано, что у больных РМЖ с объемом ЩЖ менее 10 мл и более 18,8 мл наблюдался лучший прогноз опухолевого заболевания [74]. Лучший исход заболевания, оцененный у 142 больных РМЖ, оказался у пациенток, у которых уровень аТПО был повышен (при объеме железы 10—18,8 мл): безрецидивное течение заболевания в течение 5 лет отмечено у 73% этих больных (в контроле у 56%), 5-летняя выживаемость составила 91% (против 80% в контроле) [74, 75]. Показатели объема ЩЖ и аТПО в отношении прогностической ценности авторы ставят в

один ряд с размером опухоли МЖ и состоянием регионарных лимфатических узлов.

При аналогичном обследовании [12] 97 больных РМЖ, 61 фиброзно-кистозной мастопатией и 60 здоровых женщин увеличение объема железы обнаружено у 47, 49 и 22% обследованных соответственно. Достоверно выше в 2 первых группах по сравнению с контролем были также уровни ТТГ и антител к микросомальной фракции тироцитов; уровни  $T_3$  и  $T_4$  были одинаковыми.

Субклинический гипотиреоз обнаружен у 10,5% из 76 больных РМЖ, у 11,8% был повышенный уровень антител к тиреоглобулину и у 9,2% — аТПО [54]. Повышение уровня ТТГ более чем в 3 раза по сравнению с таковым у здоровых лиц выявлено у больных РМЖ, проживающих на контролируемых в связи с аварией на Чернобыльской АЭС территориях; этот показатель был также достоверно выше, чем у больных РМЖ, проживающих в Киеве и на "чистых" территориях. Это сопровождалось снижением сывороточной концентрации  $T_4$  и повышением  $T_3$ , тогда как у проживающих в "чистых" зонах пациентов с РМЖ наблюдались тенденция к снижению уровня ТТГ, повышению содержания  $T_4$  и достоверное снижение концентрации  $T_3$  по сравнению со здоровыми женщинами [6].

Среди 477 шведок, страдавших мастопатией, у 54 (11,3%) был диагностирован зоб, что свидетельствовало о статистически значимой положительной корреляции между заболеваемостью этой цитологией. Особенно сильная корреляция имела место между зобом и фиброматозом МЖ [15].

Среди гипотез относительно возможных механизмов влияния тиреоидных гормонов на МЖ можно отметить следующие.

Z. Pavic и S. Pavic [64] указывают на 2 возможных патогенетических механизма: 1) низкий уровень тиреоидных гормонов может обуславливать повышение чувствительности ткани МЖ к пролактину, приводящее в свою очередь к дисплазии и неоплазии эпителия МЖ<sup>2</sup>; 2) тиреоидные гормоны оказывают влияние на метаболизм андрогенов и эстрогенов на периферии. Гипотиреоз приводит к повышению концентрации сексвязывающего глобулина, что может усиливать периферический эффект половых гормонов. Возможным путем воздействия йодного дефицита на канцерогенез в МЖ является усиление стимуляции гонадотропинов. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшего исследования проблемы наличия рецепторов тиреоидных гормонов в ткани МЖ.

Ряд работ посвящены роли йода в канцерогенезе. Еще в 60-е годы минувшего века сообщалось о превентивном действии йода на возникновение дисплазии МЖ [29]. S. Cann и соавт. [22] указывают на то, что йод обладает способностью приводить к регрессии йоддефицитного зоба и доброкачественных диффузных заболеваний МЖ у человека и животных. Авторы выдвигают гипотезу, согласно которой низкая заболеваемость доброкачественными заболеваниями и раком МЖ у японок может быть связана с диетическими особенностями, в частности с широким потреблением в пищу водорослей. Прием йода, как отдельно [30], так и в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом [34], оказывает супрессивное действие на экспериментальный канцерогенез в МЖ, вызываемый диметилбензантраценом.

Йод, кроме его захвата ЩЖ, органифицируется в антипролиферативные йодоллипиды в ЩЖ, которые могут оказывать ингибирующее действие на пролиферацию во внутитироидных тканях. Селен является синергистом йода, так как все 3 монодейодазы являются селензависимыми [22].

Оригинальное филогенетическое объяснение роли йода в канцерогенезе ЩЖ, МЖ и желудка предложили S. Venturi и соавт. [86]. Тироциты филогенетически происходят из примитивных йодконцентрирующих гастроэнтероцитов, которые в ходе эволюции мигрировали и стали специализироваться на захвате и накоплении йода с целью адаптации животных, перешедших от обитания в богатом йодом море на сушу, бедную этим микроэлементом. Клетки МЖ происходят из примитивной йодконцентрирующей эктодермы. Следовательно, желудок, ЩЖ, МЖ обладают йодконцентрирующей активностью и содержат пероксидазы, переносящие электроны к кислороду перекисных радикалов, защищая таким образом ткань органов от повреждений, вызываемых перекисным окислением липидов. Свою гипотезу авторы иллюстрируют фактом повышенной заболевае-

мости раком желудка среди итальянских фермеров, проживающих в йоддефицитных регионах.

Другое направление в объяснении патогенетических механизмов описываемой полинеоплазии — изучение роли репродуктивных и гормональных факторов, являющихся факторами риска развития РМЖ, в этиологии предраковых заболеваний и РЩЖ [8]. Среди этих факторов упоминаются выкидыши и искусственные аборты, особенно как исход 1-й беременности [50, 58]. Не найдено связи с РЩЖ таких факторов, как возраст рождения 1-го ребенка [62, 67] и возраст менархе [50]. W. Mask и соавт. обнаружили повышенный риск РЩЖ при нерегулярности менструального цикла, увеличение риска с ростом числа беременностей (достоверно лишь у молодых женщин, не болевших доброкачественными болезнями ЩЖ), а также уменьшение риска при кормлении грудью [56]. Связь дисменореи и нарушения репродуктивной функции авторы объясняют наличием зоба и аутоиммунного тиреоидита у этих женщин. Эти заболевания также приводят к аномальному повышению уровня ТТГ и тиреоглобулина в течение гестационного периода и родов.

В анализе, объединившем данные 14 исследований (4 из США, 2 из Азии и 8 из Европы) и охватившем 2247 больных РЩЖ и 3699 здоровых женщин, не было обнаружено связи числа родов, спонтанных и искусственных абортов, бесплодия с риском этого заболевания. По результатам этого анализа авторы делают заключение о том, что связь репродуктивного и менструального статуса с РЩЖ в общем слабая, но может оказывать сильнее среди женщин, заболевших РЩЖ в молодом возрасте [62].

Дискутабельной является роль искусственной менопаузы как фактора риска РЩЖ. Одни авторы обнаруживают повышение риска при хирургической менопаузе [50, 52, 62] или ограничивали его лишь женщинами, подвергшимися овариэктомии [56]; другие такой связи не выявили [68]. R. Luoto и соавт. [55] сообщают о повышенном риске РЩЖ у женщин после гистерэктомии как с овариэктомией, так и без нее. Не обнаружено связи риска РЩЖ и возраста наступления менопаузы [33, 56]. Однако в кооперативном анализе 14 исследований [62] указано, что гетерогенность их материала может быть источником ошибок в интерпретации значимости этого фактора.

В популяционном исследовании, проведенном в Сан-Франциско, обнаружено, что преобладание в пище продуктов сои и побегов люцерны, богатых фитоэстрогенами, ассоциировалось со снижением риска заболевания РЩЖ [41, 44]. Указанный эффект не различался у белых женщин и азиаток, а также у женщин в пре- и постменопаузе.

Относительный риск РЩЖ был снижен при высоком потреблении овощей семейства крестоцветных в Лос-Анджелесе, Коннектикуте, на Гавайях, в юго-восточной Швеции и Швейцарии, был выше среднего в Японии и Упсале (Швеция); не выявлено связи этих показателей в северной Швеции, Италии и Греции [16]. Эти данные не различались в зависимости от йодной обеспеченности регионов и позволили сделать вывод о том, что крестоцветные в отношении влияния на риск РЩЖ существенно не отличаются от других овощей.

Прием оральных контрацептивов (ОК) не повышает существенно риск РЩЖ [33, 55, 68]. Риск не увеличивался в связи с длительностью приема, возрастом начала их применения и использованием их перед 1-ми родами. По мнению некоторых авторов, использование эстрогенсодержащих препаратов связано с некоторым повышением риска РЩЖ: у рожавших женщин, принимавших ОК, выявлено увеличение риска РЩЖ в 1,6 раза, у использовавших ингибиторы лактации<sup>3</sup> — в 1,7 раза, заместительную гормонотерапию (ЗГТ) — в 1,4 раза [69]. В совместном анализе 13 исследований [51] установлено небольшое, но достоверное увеличение риска (отношение шансов 1,2) развития РЩЖ при использовании ОК. Риск был выше у использующих ОК в настоящее время (отношение шансов 1,5) и снижался с увеличением времени после прекращения их приема. Эта связь была особенно выражена для папиллярного рака. Различий в этих показателях в зависимости от географии исследований не выявлено. Такие результаты, по мнению авторов, если не связаны с повышенным вниманием к состоянию ЩЖ (как и МЖ) у принимающих ОК, могут свидетельствовать о значении женских половых гормонов в индукции канцерогенеза в ЩЖ. Уве-

<sup>2</sup>Обсуждение роли пролактина в этиопатогенезе РМЖ выходит за рамки настоящего обзора, однако, возможно, она значительнее, чем принято полагать [27, 87].

<sup>3</sup>До 80-х годов XX века наиболее частым методом фармакологической супрессии лактации было применение долгодействующего эстрогенных и комбинированных эстрогенандрогенных препаратов [56].

значение относительного риска РШЖ в этой работе отмечено и вследствие гормонотерапии нарушений фертильности, а также с целью прекращения лактации. Не выявлено повышения риска при ЗГТ менопаузальных расстройств.

В исследовании, проведенном в Сан Франциско в 1993—1998 гг., обнаружено, что риск папиллярного РШЖ снижался при использовании ОК. Повышение его более чем на 50% наблюдалось у пациенток с ранним (до 12 лет) и поздним (после 14 лет) менархе [71].

В работе Е. Роп и соавт. [68] не выявлено связи риска РШЖ и приема ОК, ЗГТ, подавления лактации, однако найдена корреляция с ожирением, хирургическими вмешательствами по поводу доброкачественных заболеваний МЖ, приемом спиронолактона и витамина D.

Возможным примером общих генетических механизмов происхождения РМЖ и РШЖ является болезнь Коудена — БК (Cowden disease). Это заболевание, называемое также синдромом множественных гамарт, проявляется гамартомами многих органов: МЖ, кожи, ЩЖ, ЦНС, пищеварительного тракта. Патогномоничными признаками БК, встречающимися у 99% пациентов, являются трихотомомы — доброкачественные опухоли волосаного фолликула и папилломатоз кожи и слизистых оболочек. Другие частые проявления БК — это аденомы ЩЖ и многоузловой зоб (у 40—60% больных), фиброаденомы МЖ (70%), гамартонные полипы желудочно-кишечного тракта (35—40%), поражения ЦНС (40%). Лица, страдающие БК, имеют значительно повышенный риск РМЖ и РШЖ: первый развивается у 25—50% женщин, второй — у 3—10% всех пациенток с диагнозом БК. Заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, вызывается мутацией опухолевосупрессорного гена PTEN (описываемого в литературе также как MMCA1 и TEP1), локализованного в хромосоме 10 и кодирующего синтез биспецифичной фосфатазы (протеинтирозинфосфатазы). Мутантный ген PTEN обнаружен в клеточных культурах РМЖ, головного мозга, предстательной железы, почки и в нативных препаратах рака эндометрия, меланомы, РШЖ [57, 84].

Интересное и достаточно перспективное направление в изучении опухолевой патологии МЖ и ЩЖ возникло в конце 90-х годов XX века с открытием клонирования и интенсивным изучением натрий-йодидного симпортера (НИС) [23, 30]. Установлено, что эстрогены усиливают рост культуры клеток ЩЖ, снижая при этом захват  $I^-$  и экспрессию НИС [35]. Этим обстоятельством, а также непрямым действием эстрогенов на тиреоидную функцию (повышением сывороточной концентрации  $T_4$ -связывающего глобулина) и может объясняться большая распространенность зоба у женщин.

Активный транспорт  $I^-$  имеет место и во внутитиреоидных тканях, таких как слюнные и слезные железы, слизистая оболочка желудка, почки, лактирующая МЖ [23]. В ткани МЖ в отличие от перечисленных возможна органификация йода [28]. И хотя возможность накопления йода МЖ описана более 50 лет назад [18], лишь в 2000 г. исследовательский коллектив под руководством Н. Карраско идентифицировал НИС МЖ. В отличие от тиреоидного НИС он имеет иную молекулярную массу (что может быть связано с разной степенью гликозилирования молекулы), активность НИС МЖ не зависит от ТТГ и, кроме того, НИС обнаруживается в МЖ исключительно во время беременности и лактации (в ЩЖ — постоянно). Исследования на мышах показали, что для оптимальной экспрессии НИС необходим некоторый пороговый уровень эстрогенов; окситоцин, пролактин и эстрогены повышают уровень НИС МЖ у лактирующих животных [82]. Захват радиоактивного йода лактирующей МЖ частично угнетался антагонистами окситоцина и бромокриптином. Дозозависимый эффект окситоцина и пролактина на экспрессию НИС был обнаружен в культурах клеток РМЖ [25]. Аналогичные эффекты пролактина описывают в серии работ J. Rillema и соавт. [66]. В раковых опухолях ЩЖ экспрессия НИС, как правило, ниже, чем в здоровой ткани [78], опухоли МЖ имеют повышенную экспрессию НИС [82] (в нелактующей железе НИС не определяется), однако активность фермента может быть снижена за счет НИС блокирующих антител, присутствующих в сыворотке 19,6% больных РМЖ [49]. Активная разработка этого направления непрерывно продолжается и, несомненно, сулит много новых интересных фактов, важных и с точки зрения темы настоящего обзора [43, 61]. Выяснение характера связи между заболеваемостью РМЖ и РШЖ, определенные успехи в установлении ее патогенетических механизмов делают вполне реальной разработку методики лечения и наблюдения за пациентками, которая позволила бы предотвратить возникновение второй опухоли, а может быть и вообще уберечь женщин от ракового заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев И. С., Великолуг А. Н., Жданова Т. Р., Жукова В. М. // Рос. онкол. журн. — 1997. — № 3. — С. 41—42.
2. Бехтерева С. А. // Вестн. хир. — 1996. — № 4. — С. 18—21.
3. Дедов И. И., Демина Н. А. // Вопр. онкол. — 1979. — № 5. — С. 47—50.
4. Злокачественные новообразования в Украине / Федоренко З. П., Бондар С. В., Войкшнарас О. Б. и др. — Киев, 1996.
5. Ковалев Б. Н., Старинский В. В. // Гормонозависимые опухоли: Материалы IX Всероссийской конференции. — СПб., 2002. — С. 40—42.
6. Маевская Л. П. // Врач. дело. — 1995. — № 5—6. — С. 29—31.
7. Петрова Г. В. // Гормонозависимые опухоли: Материалы IX Всероссийской конференции. — СПб., 2002. — С. 384—386.
8. Прилепская В. Н., Лобова Т. А. // Акуш. и гин. — 1991. — № 3. — С. 5—8.
9. Сельчук В. Ю., Попова Т. Н., Аверьянова С. В. // Рос. онкол. журн. — 2001. — № 3. — С. 18—21.
10. Слинчак С. М. Множественные злокачественные опухоли. — Киев, 1968. — С. 71—82; 95—100.
11. Acharya S., Sarafoglou K., LaQuaglia M. et al. // Cancer. — 2003. — Vol. 97, N 10. — P. 2397—2403.
12. Adamopoulos D. A., Vassilaros S., Kapolla N. et al. // Cancer. — 1986. — Vol. 57, N 1. — P. 125—128.
13. Belfiore S., La Rosa G. L., La Porta G. A. et al. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 93. — P. 363.
14. Bisi H., Rugeri G. B., Longatto Filgo A. et al. // Tumori. — 1998. — Vol. 84, N 4. — P. 499—503.
15. Borup-Christensen S. // Acta Med. Scand. — 1987. — Vol. 221, N 4. — P. 395—398.
16. Bosetti C., Negri E., Kolonel L. et al. // Cancer Causes Control. — 2002. — Vol. 13, N 8. — P. 765—775.
17. Brinton L. A., Hoffman D. A., Hoover R. et al. // J. Chron. Dis. — 1984. — Vol. 37, N 12. — P. 877—893.
18. Brown-Grant K. // J. Physiol. — 1957. — Vol. 192. — P. 644—654.
19. Burgess J. R., Dwyer T., McArdle K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 4. — P. 1513—1517.
20. Canadian Cancer Society/Statistics. <http://www.cancer.ca/ccs/internet/standard>.
21. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 1997: Estimates Based on Data from 12 Population-Based Cancer Registries. The Research Group for Population-Based Cancer Registration in Japan // Jpn. J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 32, N 8. — P. 318—322.
22. Cann S. A., van Netten J. P., van Netten C. // Cancer Causes Control. — 2000. — Vol. 11, N 2. — P. 121—127.
23. Carrasco N. // Biochim. Biophys. Acta. — 1993. — Vol. 1154. — P. 65—82.
24. Chen A. Y., Levy L., Goepfert H. et al. // Cancer. — 2001. — Vol. 92, N 2. — P. 225—231.
25. Cho J.-Y., Leveille R., Kao R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 2936—2943.
26. Chung J.-K. // J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 43, N 9. — P. 1188—1200.
27. Cleverger C. V., Furth P. A., Hankinson S. E., Schuler L. A. // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, N 1. — P. 1—27.
28. Cohan O., De La Vieja A., Paroder V. et al. // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, N 1. — P. 48—77.
29. Eskin B. A. // J. A. M. A. — 1967. — Vol. 200. — P. 691.
30. Eskin B. A. // Proc. Int. Thy. Symp. — 1996. — Vol. 6. — P. 192—197.
31. Fackenthal J. D., Marsh D. J., Richardson A.-L. et al. // J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 38. — P. 159—164.
32. Fioretti F., Tavani A., Gallus S. et al. // Int. J. Epidemiol. — 1999. — Vol. 28. — P. 626—630.
33. Franceschi S., Fassina A., Talamini R. et al. // Rev. Epidemiol. Sante Publ. — 1990. — Vol. 38. — P. 27—34.
34. Funahashi H., Imai T., Tanaka Y. et al. // J. Surg. Oncol. — 1996. — Vol. 61. — P. 209—213.
35. Furlanetto T. W., Nguyen L. Q., Jameson J. L. // Endocrinology. — 1999. — Vol. 40. — P. 5705—5711.
36. Giani C., Fierabracci P., Bonacci R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 990—994.
37. Goldman M. B., Yoshizawa C. N., Kolonel L. N. // Cancer. — 1998. Vol. 61, N 6. — P. 1272—1281.

38. Coldman M. B., Monson R. R., Maloof F. // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50, N 8. — P. 2283–2289.
39. Goldman M. B., Monson R. R., Maloof F. // Oncology. — 1992. — Vol. 49, N 6. — P. 461–466.
40. Harvey E. B., Brinton L. A. // Natl. Cancer Inst. Monogr. — 1985. — Vol. 68. — P. 99–112.
41. Haselkorn T., Stewart S. L., Horn-Ross P. L. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent. — 2003. — Vol. 12. — P. 144–150.
42. Hedley A. J., Jones S. J., Spiegelhalter D. J. et al. // Lancet. — 1981. — Vol. 1, 8212. — P. 131–133.
43. Heufelder A. E., Morgenthaler N., Schipper M. L. et al. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 9. — P. 839–847.
44. Horn-Ross P. L., Morris J. S., Lee M. et al. // Cancer Epidemiol., Biomarkers Prevent. — 2001. — Vol. 10. — P. 979–985.
45. Horn-Ross P. L., Hoggatt K. J., Lee M. M. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent. — 2002. — Vol. 11. — P. 43–49.
46. Howe H. L., Wingo P. A., Thun M. J. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 2001. — Vol. 93. — P. 824–842.
47. Iwasa Z., Jinnai D., Koyama H. et al. // Jpn. J. Surg. — 1986. — Vol. 16, N 4. — P. 262–271.
48. Kapdi C. C., Wolfe J. N. // J. A. M. A. — 1976. — Vol. 236, N 10. — P. 111.
49. Kilbane M. T., Ajjan R. A., Weetman A. P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 3. — P. 1245–1250.
50. Kolonel L., Hankin J., Wilkens L. et al. // Cancer Causes Control. — 1990. — Vol. 1. — P. 223–234.
51. La Vecchia L., Ron E., Franceschi S. et al. // Cancer Causes Control. — 1999. — Vol. 10, N 2. — P. 157–166.
52. Levi F., Randimbison L., Te V. C. et al. // Ann. Oncol. — 2000. — Vol. 11, N 8. — P. 957–963.
53. Li C. I., Rossing M. A., Voigt L. F. et al. // Cancer Causes Control. — 2000. — Vol. 11, N 9. — P. 805–811.
54. Limanova Z., Barkmanova J., Friedmanova Z. // Vnitřni. Lék. — 1998. — Vol. 44, N 2. — P. 76–82.
55. Luoto R., Grenman S., Salonen S. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 188, N 1. — P. 45–48.
56. Mack W. J., Preston-Martin S., Bernstein L. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent. — 1999. — Vol. 8. — P. 991–997.
57. Marsh D. J., Coulon V., Lunetta K. L. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1998. — Vol. 7, N 3. — P. 507–515.
58. McTiernan A. M., Weiss N. S., Daling J. R. // Am. J. Epidemiol. — 1984. — Vol. 120, N 3. — P. 423–435.
59. McTiernan A. M., Weiss N. S., Daling J. R. // Cancer Res. — 1987. — Vol. 47, Issue 1. — P. 292–295.
60. Nagataki S., Nystrom E. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12, N 10. — P. 889–896.
61. Nakamoto Y., Saga T., Misaki T. et al. // J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 41, N 11. — P. 1898–1904.
62. Negri E., Ron E., Franceschi S. et al. // Cancer Causes Control. — 1999. — Vol. 10, N 2. — P. 131–155.
63. Pacini F., De Groot L. // The Thyroid and its Diseases. <http://thyroidmanager.org/Charter18>.
64. Pavic Z., Pavic S. // Z. Lymphol. — 1988. — Vol. 12, N 1. — P. 24–29.
65. Rahu M. // Eur. J. Cancer. — 2003. — Vol. 39, N 3. — P. 295–299.
66. Rillema J. A., Yu T. X., Jhiang S. M. // Am. J. Physiol. — 2000. — Vol. 279. — P. E769–E772.
67. Ron E., Curtis R., Hoffman D. A. et al. // Br. J. Cancer. — 1984. — Vol. 49, N 1. — P. 87–92.
68. Ron E., Kleinerman R. A., Boice J. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1987. — Vol. 79. — P. 1–17.
69. Ronckers C. M., Land C. E., Verduijn P. G. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 2001. — Vol. 93, N 13. — P. 1021–1027.
70. Rossing M. A., Schwartz S. M., Weiss N. S. // Cancer Causes Control. — 1995. — Vol. 6. — P. 439–444.
71. Sakoda L. C., Horn-Ross P. L. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent. — 2002. — Vol. 11. — P. 51–57.
72. Simon M. S., Tang M.-T. C., Bernstein L. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent. — 2002. — Vol. 11. — P. 1574–1578.
73. Smyth P. P. A., Smith D. F., McDermott E. W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 937–941.
74. Smyth P. P. A., Shering S. G., Kilbane M. T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2711–2716.
75. Smyth P. P. // J. Endocrinol. Invest. — 2000. — Vol. 23, N 1. — P. 42–43.
76. Somerville H. M. // Aust. Fam. Physician. — 2003. — Vol. 32, N 1–2. — P. 25–31.
77. Spitz M. R., Sider J. G., Katz R. L. et al. // Int. J. Cancer. — 1988. — Vol. 42. — P. 549.
78. Spitzweg C., Harrington K. J., Pinke L. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 7. — P. 3327–3335.
79. Stsiazko V. A., Tsyb A. F., Tronko N. D. et al. // Br. Med. J. — 1995. — Vol. 310. — P. 801.
80. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. <http://seer.cancer.gov/statistics/>.
81. Tanaka H., Tsukuma H., Koyama H. et al. // Jpn. J. Cancer Res. — 2001. — Vol. 92, N 1. — P. 1–8.
82. Tazebay U. H., Wapnir I. L., Levy O. et al. // Nature Med. — 2000. — Vol. 6. — P. 871–878.
83. Tronko M. D., Bogdanova T. I., Komissarenko I. V. et al. // Cancer. — 1999. — Vol. 86, N 1. — P. 149–156.
84. Tsubosa Y., Fukutomi T., Tsuda H. et al. // Jpn. J. Clin. Oncol. — 1998. — P. 42–46.
85. Vassilopoulou-Sellin R., Palmar L., Taylor S. et al. // Cancer. — 1999. — Vol. 85, N 3. — P. 696–705.
86. Venturi S., Donati F. M., Venturi M. et al. // Adv. Clin. Pathol. — 2000. — Vol. 1. — P. 11–17.
87. Vonderhaar B. K. // Endocr. Relat. Cancer. — 1999. — Vol. 6. — P. 389–404.
88. Vorherr H. // Maturitas. — 1987. — Vol. 9, N 2. — P. 113–122.

Поступила 11.11.03

## УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ В 2005 г.

Журнал — 50 2, 3—7

К 80-летию ГУ Эндокринологический научный центр РАМН

Акмаев И. Г. Морфологические исследования в структуре ГУ

Эндокринологический научный центр РАМН 5, 6

Бабичев В. Н., Юденич О. Н. Этапы развития ГУ Эндокринологический научный центр РАМН 5, 3—6

Исламбеков Р. К. Вклад ученых Эндокринологического научно-го центра РАМН в изучение, профилактике и лечении йод-дефицитных заболеваний 5, 7—8

### Передовая

Панков Ю. А. Революционные перемены в эндокринологии 6, 3—8

### Клиническая эндокринология

Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Смагина Л. В. Перспективы влияния гипотензивной терапии на патогенетические механизмы синдрома инсулинорезистентности 1, 34—40

Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Косых С. А. Микроальбуминурия у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией. Возможности терапии 4, 3—6

Анциферов М. Б., Дорофеева Л. Г., Котешкова О. М., Колерова Н. А., Горелова Д. А., Петранева Е. В. Клиническое применение инсулина гларгин (лантус) в работе эндокринологической службы Москвы: анализ эффективности и безопасности 6, 24—31

Балаболкин М. И., Кремниевская В. М., Клебанова Е. М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α-липоевой кислоты 3, 22—33

Бондарь И. А., Климонтов В. В., Надеев А. П., Ким Л. Б. Экскреция гидроксипролина с мочой и локализация коллагена III, IV и VI типов в клубочках почек у больных сахарным диабетом 1-го типа с нефропатией 4, 6—10

Бреговский В. Б., Белогурова Е. В., Гликлман Ю. А., Егорова Е. А., Карпова И. А. Программа скрининга пациентов с высоким риском развития язв и ампутаций нижних конечностей 3, 47—49