

О.В. Черненко, В.Г. Хоперія

РОЛЬ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНУ У ГЕНЕЗИ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Останнім часом з'являється дедалі більше свідчень того, що підвищення концентрації тиреотропного гормону (ТТГ) у крові є незалежним чинником малігнізації у пацієнтів із вузловим зобом. Крім того, показано, що рівень сироваткового ТТГ значно вищий у хворих із більш агресивними формами раку щитоподібної залози (РЩЗ), що наводить на думку про потенційну роль цього гормону у розвитку диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ). Отже, пацієнти з високим рівнем ТТГ і з сумнівними результатами цитологічних досліджень потребують детальнішого обстеження та лікування порівняно з хворими з низьким рівнем ТТГ. Механізми підвищення рівня сироваткового ТТГ у хворих на РЩЗ залишаються невизначеними. У дослідженні Fiore E. і співавт. [20] проаналізовано взаємозв'язок між рівнем сироваткового ТТГ і малігнізацією вузлів у 10 178 пацієнтів із вузловим зобом, яким проводили тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ). Автори виявили значно вищий рівень ТТГ у крові пацієнтів із РЩЗ порівняно з таким у хворих із доброякісними пухлинами ЩЗ. Крім того, встановлено, що розвиток автоімунних процесів у ЩЗ (ТТГ < 0,4 мМО/л) пов'язано зі зниженням ризику розвитку папілярного раку РЩЗ (ПРЩЗ).

РЩЗ є найбільш розповсюдженою ендокринною патологією, і його частота продовжує зростати. У період 1973-2002 років у США зафіксовано збільшення захворюваності на РЩЗ у 2,4 разу, і зокрема на ПРЩЗ – у 2,9 разу [14]. Зазвичай РЩЗ виявляється у вигляді солітарного вузла або домінуючого на тлі багатовузлового зоба (БВЗ). За результатами різних популяційних досліджень, вузловий зоб є найбільш розповсюдженим захворюванням ЩЗ; вузли, що пальпуються, виявляються у 4-7% дорослого населення [29, 61, 62]. Крім того, із застосуванням ультразвукового дослідження (УЗД) із високою роздільною здатністю частота виявлення вузлів ЩЗ, переважно у пацієнтів жіночої статі та літніх людей, збільшу-

ється до 19-67% [30, 41, 52]. Основним завданням клініциста під час обстеження пацієнтів із вузловим зобом є диференційна діагностика злоякісних пухлин ЩЗ, що вимагають хірургічного втручання (5-15%), і доброякісних, для яких можлива консервативна тактика лікування.

Наразі відомо декілька клінічних ознак малігнізації вузлів ЩЗ, серед яких виявлення щільного, фіксованого утворення під час клінічного обстеження, швидкий ріст вузла, захриплість, дисфагія або лімфаденопатія, проте ці ознаки досить рідко виявляються на час встановлення діагнозу та майже завжди відповідають розповсюдженим формам РЩЗ [29, 30]. До чинників несприятливого прогнозу РЩЗ відносять також вік пацієнта (<20 років і >70 років), чоловічу стать [4] і наявність опромінення в анамнезі [53]. Останнім часом низкою досліджень встановлено, що підвищений рівень ТТГ, навіть у межах норми, пов'язано з подальшим виявленням РЩЗ у пацієнтів із вузловим зобом [6, 50]. Також показано, що підвищення рівня ТТГ асоціюється з агресивними формами РЩЗ [28]. Беручи до уваги вищенаведені дані, можна дійти висновку, що ТТГ може відігравати важливу роль у розвитку та/або прогресуванні РЩЗ.

Доведено роль ТТГ у процесі росту клітин ЩЗ, і його пригнічення введенням екзогенного гормону ЩЗ викликає гальмування росту та утворення нових вузлів [48]. Крім того, супресивна терапія L-тироксинам (T_4) позитивно впливає на результати лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) [45], а ретроспективні дослідження показали, що недостатня супресія ТТГ є незалежним прогностичним чинником рецидиву ДРЩЗ [51]. За результатами нещодавно проведених проспективних досліджень встановлено асоціацію між агресивною супресією ТТГ і зменшенням смертності внаслідок РЩЗ і рецидивів, надто у групах високого ризику [33, 35]. На підставі цих висновків видається ймовірним, що підвищений ризик злоякісності зі збіль-

шенням рівня ТТГ відображає його роль у канцерогенезі ЩЗ. Дефіцит йоду призводить до зниження рівня циркулюючих гормонів ЩЗ і, як наслідок, до підвищення рівня ТТГ, а хронічний йододефіцит є встановленим чинником розвитку зоба та фолікулярного раку щитоподібної залози (ФРЩЗ) [4, 17, 21, 39, 46]. Натомість сьогодні роль ТТГ у канцерогенезі ЩЗ переконливо не доведено, також залишається невизначеною причина підвищення рівня ТТГ за наявності злякисного процесу у ЩЗ.

Альтернативним поясненням є те, що пацієнти з більш низьким рівнем ТТГ вже мають один або декілька автономно функціонуючих вузлів ЩЗ, а автономію залози визнано орієнтовним маркером доброякісності процесу [30, 40]. За результатами деяких досліджень, які вивчали зв'язок між автоімунними захворюваннями та РЩЗ, виявлено підвищений ризик розвитку раку у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом (АІТ), пов'язаний зі збільшенням рівня ТТГ [12, 38, 47, 59].

Описано значну, пов'язану з віком частоту розвитку автоімунних процесів серед хворих на вузловий зоб та їх відсутність у пацієнтів із ПРЩЗ. Концентрація ТТГ була значно більшою у хворих із ПРЩЗ, незважаючи на наявність тиреоїдних автоантитіл, тому автори дійшли висновку, що автономія ЩЗ бере участь у захисті залози від розвитку ПРЩЗ, доки автоімунні процеси не відіграватимуть основної ролі [20].

Рецептори ТТГ у доброякісних і злякисних пухлинах щитоподібної залози

Існує декілька доказів взаємозв'язку між ТТГ і РЩЗ. Доброякісні та злякисні пухлини ЩЗ експресують рецептори до ТТГ [34], а дослідження *in vitro* показали, що ТТГ посилює аденілатциклазну активність, пов'язану з утворенням цАМФ і ростом клітин, зв'язуючись із цими рецепторами [10, 11]. ДРЩЗ зазвичай зберігає реакцію у відповідь на дію ТТГ, тому супресивні дози T_4 можуть пригнічувати розвиток метастазів РЩЗ [3, 58], а також зменшувати кількість рецидивів порівняно з пацієнтами після хірургічного лікування та терапії радіоактивним йодом [5, 43, 45]. Ретроспективні дослідження показали, що низький рівень ТТГ асоціюється з відсутністю рецидивів, а супресія ТТГ є незалежним прогностичним чинником рецидиву РЩЗ [51]. Більше того, супресивні дози T_4 поліпшують виживання пацієнтів групи високого ризику [55]. Наразі лікарі приділяють особливу увагу ролі супресії ТТГ у веденні хворих із ДРЩЗ [9, 13].

Роль концентрації сироваткового ТТГ за вузлового зоба значною мірою оцінено в низці досліджень, які показали зменшення росту та припинення формування нових вузлів у пацієнтів після супресії ТТГ [22, 48, 63, 68]. До того ж існують дані про те, що супресивні дози T_4 можуть індукувати позитивні цитологічні зміни вузлів ЩЗ [63].

З іншого боку, існують деякі аргументи проти ролі ТТГ у розвитку або прогресуванні РЩЗ. По-перше, мутації рецепторів ТТГ у ділянках, функціонально асоційованих із посиленням сигнальної трансдукції, не завжди пов'язано з РЩЗ [42]. По-друге, дослідження *in vitro* показали, що інсуліноподібний чинник росту 1 (ІЧР-1) може відігравати роль індуктора канцерогенезу ЩЗ [16, 44], а ТТГ для стимуляції проліферативних процесів вимагає асоціації з ІЧР-1 [37]. По-третє, існує зворотний зв'язок між кількістю мРНК рецепторів ТТГ та агресивністю РЩЗ [57]. По-четверте, відомо, що РЩЗ виявляється у супресованій тканині залози, розташованій поряд із гіперфункціонуючими вузлами [56]. І, нарешті, нещодавні розширені дослідження геному людини показали, що концентрація ТТГ є нижчою у пацієнтів, у яких виявлено одну з двох алелей, пов'язаних із високим ризиком розвитку як ПРЩЗ, так і ФРЩЗ [24]. Узагальнюючи вищенаведене, можна зазначити, що стимуляція рецепторів ТТГ внаслідок збільшення його концентрації у сироватці крові може впливати на ріст як доброякісних, так і злякисних пухлин ЩЗ, проте не лише внаслідок дії ТТГ. Також запропоновано гіпотезу, що сприятливу дію супресивної терапії T_4 на клітинні процеси пов'язано з прямою дією тиреоїдних гормонів, а не з ТТГ-асоційованими механізмами [7].

Сироватковий ТТГ як біохімічний чинник розвитку раку щитоподібної залози

У деяких дослідженнях встановлено граничний рівень ТТГ у сироватці крові, який можна вважати предиктором малігнізації у пацієнтів із вузловим зобом [6, 20, 28, 36, 50]. Одне з досліджень включало 1500 пацієнтів з евтиреоїдним станом і збільшеною ЩЗ, яким проводили ТАПБ [6]. Ризик малігнізації асоціювався з концентрацією ТТГ, надто у хворих із рівнем ТТГ > 0,9 мМО/л порівняно з пацієнтами з низькою концентрацією ТТГ. Автори припустили, що концентрація ТТГ є незалежним чинником тиреоїдної малігнізації, пов'язаним із віком пацієнта або його статтю. Найменший ризик малігнізації виявлено для пацієнтів із суб-

клінічним гіпертиреозом ($n=182$, рівень ТТГ $<0,4$ мМО/л), а найвищий – для осіб із субклінічним гіпотиреозом ($n=27$, рівень ТТГ $>5,5$ мМО/л). Подальший аналіз виявив значне підвищення рівня ТТГ за наявності малігнізації, причому ці значення не виходили за межі норми [6].

Вищенаведені результати [6] підтверджено в інших дослідженнях. Naumart M.R. і співавт. вивчали рівень сироваткового ТТГ у 843 пацієнтів у передопераційний період і після хірургічного втручання [27]. Частота розвитку злоякісного процесу складала 16% для хворих із рівнем ТТГ меншим від 0,06 мМО/л, 25% для осіб із рівнем ТТГ від 0,40 мМО/л до 1,39 мМО/л, 35% для пацієнтів із показником ТТГ від 1,40 мМО/л до 4,99 мМО/л і 52% для тих, у кого рівень ТТГ складав 5,0 мМО/л і більше [27]. Подальші дослідження показали значно більшу частоту малігнізації серед хворих, у яких рівень ТТГ складає від 1,5 мМО/л до 4,0 мМО/л, порівняно з пацієнтами, у яких рівень ТТГ був нижчим [50]. Результати дослідження із залученням 50 пацієнтів, які перенесли тиреоїдектомію, підтвердили підвищену частоту злоякісного процесу у пацієнтів із концентрацією ТТГ, близькою до верхньої межі норми, порівняно з хворими, у яких рівень ТТГ наближався до нижньої межі норми. Крім того, пацієнти, в яких у подальшому було виявлено РЩЗ, мали нижчу концентрацію сироваткового загального трийодтироніну (T_3) [35]. Отже, у розглянутих наукових працях пропонується використання рівня ТТГ у сироватці крові як додаткового діагностичного критерію для виявлення пацієнтів групи високого ризику розвитку злоякісних процесів у ЩЗ, які потребують детального обстеження та/або хірургічного втручання.

Взаємозв'язок між сироватковим рівнем ТТГ і стадією диференційованого раку щитоподібної залози

За результатами деяких досліджень, високий рівень ТТГ у передопераційний період асоціюється не лише з ДРЩЗ, а й із його більш розповсюдженими формами [27]. Так, рівень сироваткового ТТГ був значно вищим у пацієнтів із III та IV стадіями захворювання порівняно з хворими з I-II стадіями РЩЗ [27]. Інші автори також підтвердили асоціацію більш високого рівня ТТГ у хворих із T3-T4 стадіями пухлини порівняно з пацієнтами з пухлинами T1-T2 стадії. Крім того, середні концентрації ТТГ були значно вищими у хворих із метастазами у лімфатичних вузлах [20]. На підставі цих даних

можна дійти висновку, що ТТГ бере участь у патогенезі та/або прогресуванні РЩЗ.

Більшість класифікаційних систем для визначення стадії РЩЗ враховують вік пацієнта як один із ключових прогностичних чинників [15, 26]. Існують дані про те, що за відсутності дефіциту йоду [27] рівень ТТГ зростає з віком [28, 60]. Подальший аналіз такої популяції підтвердив взаємозв'язок між занедбаними стадіями РЩЗ і підвищеним рівнем ТТГ незалежно від віку пацієнта. Крім того, виявлено кореляцію між високим рівнем ТТГ і розповсюдженням пухлин за межі ЩЗ, проте кореляції для таких прогностичних чинників, як вік понад 45 років, розмір пухлини понад 4 см і наявність віддалених метастазів, встановлено не було. Такі дані викликають запитання: чи стимулює високий рівень ТТГ інвазію РЩЗ.

Рівень сироваткового ТТГ і розвиток автономії щитоподібної залози

Відомо, що вузли ЩЗ з автономним функціонуванням менше схильні до малігнізації [30, 29]. Так, у пацієнтів із рівнем ТТГ, нижчим від нормального, та наявністю автономії ЩЗ визначено найнижчий ступінь малігнізації [27, 50]. Зменшення частоти РЩЗ у таких вузлах може бути пояснено тим, що характерні мутації рецепторів ТТГ переважно призводять до активації каскаду цАМФ, відповідального за автономне функціонування ЩЗ, і дуже зрідка – Ras-залежного каскаду протеїнкіназ, пов'язаного з розвитком РЩЗ [64].

За результатами дослідження взаємозв'язку між концентрацією ТТГ та автономним функціонуванням вузлів ЩЗ [20] виявлено значущий, залежний від віку розвиток тиреоїдної автономії (ТТГ $<0,4$ мМО/л) у пацієнтів із вузловим зобом, але таке зменшення ТТГ із віком не було вірогідним у пацієнтів із ПРЩЗ. Крім того, частота виявлення автономно функціонуючих вузлів у хворих із БВЗ була вищою, а ризик розвитку ПРЩЗ – нижчим порівняно з пацієнтами із солітарними вузлами. Безумовно, виявлене зменшення рівня ТТГ із віком відрізняється від даних національного дослідження здоров'я та харчування у США (NHANES III) [1, 31, 60] і може бути подібним до такого у йододефіцитній популяції. Інші дослідження показали високу частоту виявлення вузлового зоба та автономно функціонуючих вузлів ЩЗ серед пацієнтів похилого віку з тривалим дефіцитом йоду [1, 18]. Поясненням низького рівня ТТГ у пацієнтів по-

хилого віку також може бути те, що дослідження NHANES III включало пацієнтів із вузловим зобом і без вузлів ЩЗ, тоді як популяція, обстежувана іншими авторами, включала пацієнтів лише з вузлами ЩЗ. Отже, запропоновано гіпотезу, що відносно підвищення рівня ТТГ у пацієнтів з РЩЗ більше пов'язано зі зменшенням його вмісту у крові пацієнтів із вузловим зобом, ніж зі збільшенням – у пацієнтів із ПРЩЗ. Залишається без пояснення той факт, що розвиток автономно функціонуючих вузлів ЩЗ може уповільнювати канцерогенез у ЩЗ, а нормальні та підвищені значення ТТГ збільшують ризик виникнення РЩЗ.

Автоімунні захворювання та рак щитоподібної залози

Деякі наукові дослідження присвячено встановленню взаємозв'язку між автоімунними процесами у ЩЗ і ДРЩЗ [2, 32, 65]. Не всі науковці одностайні у висновках, аналіз десяти робіт показав збільшення у 2,77 разу частоти РЩЗ у пацієнтів із тиреоїдитом Хашімото порівняно з загальною популяцією [59]. Подібно до розбіжностей у поглядах стосовно тиреоїдиту Хашімото, продовжуються дискусії стосовно взаємозв'язку хвороби Грейвса та частоти РЩЗ і його агресивності [19, 25, 49, 66]. У зв'язку з тим, що тиреоїдит Хашімото часто пов'язано з розвитком гіпотиреозу та підвищенням рівня ТТГ, а стимуляцію рецепторів до ТТГ – із патогенезом хвороби Грейвса, видається можливим, що автоімунні процеси у ЩЗ асоційовано з розвитком РЩЗ через рецептори до ТТГ.

Виявлено високу частоту випадків РЩЗ у пацієнтів з наявністю антитіл до тиреоїдної пероксидази порівняно з хворими, у яких антитіл виявлено не було, але автоімунний статус не був незалежним прогностичним чинником малігнізації [6]. Крім того, встановлено взаємозв'язок між тиреоїдитом Хашімото та високим рівнем ТТГ, але тиреоїдних антитіл у цих хворих виявлено не було [28]. Частота РЩЗ суттєво не відрізнялась серед пацієнтів із тиреоїдними антитілами та без них, а рівень ТТГ був більшим у пацієнтів із ПРЩЗ порівняно з хворими з доброякісними пухлинами ЩЗ незалежно від наявності тиреоїдних антитіл [20]. Отже, не виявлено взаємозв'язку між автоімунними процесами і РЩЗ, але встановлено, що механізми взаємозв'язку між високим рівнем ТТГ і РЩЗ відрізняються від процесів, пов'язаних із розвитком автоімунних захворювань ЩЗ і РЩЗ.

ВИСНОВКИ

1. Високий рівень сироваткового ТТГ у хворих на вузловий зоб може бути предиктором розвитку РЩЗ.
2. Концентрація ТТГ у межах норми є більшою у пацієнтів із більш агресивним РЩЗ незалежно від віку.
3. Визначення рівня ТТГ може бути корисним у встановленні ступеня ризику тиреоїдної малігнізації у пацієнтів із вузловим зобом.
4. ТТГ є чинником росту тиреоїдних клітин, а супресія ТТГ *in vitro* запобігає розвитку РЩЗ.
5. Необхідне подальше вивчення ролі ТТГ не лише в ініціації, але й у розвитку РЩЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aoki Y., Belin R.M., Clickner R., Jeffries R., Phillips L., Mahaffey K.R. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002) // *Thyroid*. – 2007. – Vol. 17. – P. 1211-1223.
2. Baker J.R. The immune response to papillary thyroid cancer // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1995. – Vol. 80. – P. 3419-3420.
3. Balme H.W. Metastatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxine // *Lancet*. – 1954. – Vol. 266. – P. 812-813.
4. Belfiore A., La Rosa G.L., La Porta G.A., Giuffrida D., Milazzo G., Lupo L., Regalbuto C., Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity // *American Journal of Medicine*. – 1992. – Vol. 93. – P. 363-369.
5. Biondi B., Filetti S., Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nature Clinical Practice // Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – Vol. 1. – P. 32-40.
6. Boelaert K., Horacek J., Holder R.L., Watkinson J.C., Sheppard M.C., Franklyn J.A. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Vol. 91. – P. 4295-4301.
7. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – Vol. 93. – P. 1167-1169.
8. Brewer C., Yeager N., Di C.A. Thyroid-stimulating hormone initiated proliferative signals converge in vivo on the mTOR kinase without activating AKT // *Cancer Research*. – 2007. – Vol. 67. – P. 8002-8006.
9. *British Thyroid Association and Royal College of Physicians // Guidelines for the management of*

- thyroid cancer. – 2007. – edn 2. [www.british-thyroid-association.org].
10. *Carayon P., Thomas-Morvan C., Castanas E., Tubiana M.* Human thyroid cancer: membrane thyrotropin binding and adenylate cyclase activity // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1980. – Vol. 51. – P. 915-920.
 11. *Chang T.C., Kuo S.H., Liaw K.Y., Chang C.C., Chen F.W.* Cell kinetics, DNA content and TSH receptor-adenylate cyclase system in differentiated thyroid cancer // *Clinical Endocrinology.* – 1988. – Vol. 29. – P. 477-484.
 12. *Cipolla C., Sandonato L., Graceffa G., Fricano S., Torcivia A., Vieni S., Latteri S., Latteri M.A.* Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma // *American Surgeon.* – 2005. – Vol. 71. – P. 874-878.
 13. *Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Sherman S.I., Tuttle R.M.* Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1-33.
 14. *Davies L., Welch H.G.* Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 // *Journal of the American Medical Association.* – 2006. – Vol. 295. – P. 2164-2167.
 15. *Dean D.S., Hay I.D.* Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma // *Cancer Control.* – 2000. – Vol. 7. – P. 229-239.
 16. *Derwahl M., Broecker M., Kraiem Z.* Clinical review 101: thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1999. – Vol. 84. – P. 829-834.
 17. *Feldt-Rasmussen U.* Iodine and cancer // *Thyroid.* – 2001. – Vol. 11. – P. 483-486.
 18. *Fenzi G.F., Ceccarelli C., Macchia E., Monzani F., Bartalena L., Giani C., Ceccarelli P., Lippi F., Baschieri L., Pinchera A.* Reciprocal changes of serum thyroglobulin and TSH in residents of a moderate endemic goitre area // *Clinical Endocrinology.* – 1985. – Vol. 23. – P. 115-122.
 19. *Filetti S., Belfiore A., Amir S.M., Daniels G.H., Ippolito O., Vigneri R., Ingbar S.H.* The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer // *New England Journal of Medicine.* – 1988. – Vol. 318. – P. 753-759.
 20. *Fiore E., Rago T., Provenzale M.A., Scutari M., Ugolini C., Basolo F., Di Coscio G., Berti P., Grasso L., Elisei R., Pinchera A., Vitti P.* Lower levels of TSH are associated to a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role // *Endocrine-Related Cancer.* – 2009. – Vol. 16. – P. 1251-1260.
 21. *Franceschi S.* Iodine intake and thyroid carcinoma – a potential risk factor // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes.* – 1998. – Vol. 106. – P. 38-44.
 22. *Gharib H.* Changing trends in thyroid practice: understanding nodular thyroid disease // *Endocrine Practice.* – 2004. – Vol. 10. – P. 31-39.
 23. *Goldberg R.C., Lindsay S., Nichols C.W.Jr., Chaikoff I.L.* Induction of neoplasms in thyroid glands of rats by subtotal thyroidectomy and by the injection of one microcurie of I-131 // *Cancer Research.* – 1964. – Vol. 24. – P. 35-43.
 24. *Gudmundsson J., Sulem P., Gudbjartsson D.F., Jonasson J.G., Sigurdsson A., Bergthorsson J.T., He H., Blondal T., Geller F., Jakobsdottir M. et al.* Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations // *Nature Genetics.* – 2009. – Vol. 41. – P. 460-464.
 25. *Hales I.B., McElduff A., Crummer P., Clifton-Bligh P., Delbridge L., Hoschl R., Poole A., Reeve T.S., Wilmshurst E., Wiseman J.* Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1992. – Vol. 75. – P. 886-889.
 26. *Haymart M.R.* Understanding the relationship between age and thyroid cancer // *Oncologist.* – 2009. – Vol. 14. – P. 216-221.
 27. *Haymart M.R., Replinger D.J., Levenson G.E., Elson D.F., Sippel R.S., Jaume J.C., Chen H.* Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2008. – Vol. 93. – P. 809-814.
 28. *Haymart M.R., Glinberg S.L., Liu J., Sippel R.S., Jaume J.C., Chen H.* Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension // *Clinical Endocrinology.* – 2009. – Vol. 71. – P. 434-439.
 29. *Hegedus L.* Clinical practice. The thyroid nodule // *New England Journal of Medicine.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1764-1771.
 30. *Hegedus L., Bonnema S.J., Bennedbaek F.N.* Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives // *Endocrine Reviews.* – 2003. – Vol. 24. – P. 102-132.
 31. *Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E.* Serum TSH T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2002. – Vol. 87. – P. 489-499.
 32. *Holm L.E., Blomgren H., Lowhagen T.* Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis // *New England Journal of Medicine.* – 1985. – Vol. 312. – P. 601-604.
 33. *Hovens G.C., Stokkel M.P., Kievit J., Corssmit E.P., Pereira A.M., Romijn J.A., Smit J.W.* Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2610-2615.

34. *Ichikawa Y., Saito E., Abe Y., Homma M., Muraki T.* Presence of TSH receptor in thyroid neoplasms // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1976. – Vol. 42. – P. 395-398.
35. *Jonklaas J., Sarlis N.J., Litofsky D., Ain K.B., Bigos S.T., Brierley J.D., Cooper D.S., Haugen B.R., Ladenson P.W., Magner J. et al.* Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy // *Thyroid.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1229-1242.
36. *Jonklaas J., Nsouli-Maktabi H., Soldin S.J.* Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18. – P. 943-952.
37. *Kimura T., Van Keymeulen A., Golstein J., Fusco A., Dumont J.E., Roger P.P.* Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models // *Endocrine Reviews.* – 2001. – Vol. 22. – P. 631-656.
38. *Kurukahvecioglu O., Taneri F., Yuksel O., Aydin A., Tezel E., Onuk E.* Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto's thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma // *Advances in Therapy.* – 2007. – Vol. 24. – P. 510-516.
39. *Lind P., Langsteger W., Molnar M., Gallowitsch H.J., Mikosch P., Gomez I.* Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency // *Thyroid.* – 1998. – Vol. 8. – P. 1179-1183.
40. *Mann K.* Evaluation of risk in autonomously functioning thyroid nodules // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* – 1998. – Vol. 106. – P. 23-26.
41. *Marqusee E., Benson C.B., Frates M.C., Doubilet P.M., Larsen P.R., Cibas E.S., Mandel S.J.* Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease // *Annals of Internal Medicine.* – 2000. – Vol. 133. – P. 696-700.
42. *Matsuo K., Friedman E., Gejman P.V., Fagin J.A.* The thyrotropin receptor (TSH-R) is not an oncogene for thyroid tumors: structural studies of the TSH-R and the alpha-subunit of Gs in human thyroid neoplasms // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1993. – Vol. 76. – P. 1446-1451.
43. *Mazzaferri E.L.* An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma // *Thyroid.* – 1999. – Vol. 9. – P. 421-427.
44. *Mazzaferri E.L.* Thyroid cancer and Graves' disease: the controversy ten years later // *Endocrine Practice.* – 2000. – Vol. 6. – P. 221-225.
45. *Mazzaferri E.L., Jhiang S.M.* Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer // *American Journal of Medicine.* – 1994. – Vol. 97. – P. 418-428.
46. *Nagataki S., Nystrom E.* Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – P. 889-896.
47. *Okayasu I., Fujiwara M., Hara Y., Tanaka Y., Rose N.R.* Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans // *Cancer.* – 1995. – Vol. 76. – P. 2312-2318.
48. *Papini E., Petrucci L., Guglielmi R., Panunzi C., Rinaldi R., Bacci V., Crescenzi A., Nardi F., Fabbri R., Pacella C.M.* Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1998. – Vol. 83. – P. 780-783.
49. *Pellegriti G., Belfiore A., Giuffrida D., Lupo L., Vigneri R.* Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1998. – Vol. 83. – P. 2805-2809.
50. *Polyzos S.A., Kita M., Efsthadiadou Z., Poulakos P., Slavakis A., Sofianou D., Flaris N., Leontsini M., Kourtis A., Avramidis A.* Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 953-960.
51. *Pujol P., Daures J.P., Nsakala N., Baldet L., Bringer J., Jaffiol C.* Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1996. – Vol. 81. – P. 4318-4323.
52. *Reiners C., Wegscheider K., Schicha H., Theissen P., Vaupel R., Wrbitzky R., Schumm-Draeger P.M.* Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees // *Thyroid.* – 2004. – Vol. 14. – P. 926-932.
53. *Ron E., Lubin J.H., Shore R.E., Mabuchi K., Modan B., Pottern L.M., Schneider A.B., Tucker M.A., Boice J.D. Jr.* Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies // *Radiation Research.* – 1995. – Vol. 141. – P. 259-277.
54. *Ross D.S.* Predicting thyroid malignancy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2006. – Vol. 91. – P. 4253-4255.
55. *Sanders L.E., Cady B.* Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment // *Archives of Surgery.* – 1998. – Vol. 133. – P. 419-425.
56. *Satta M.A., De R.G., Testa A., Maussier M.L., Valenza V., Rabitti C., Saletnich I., D'Ugo D., Picciocchi A.* Thyroid cancer in suppressed contralateral lobe of patients with hot thyroid nodule // *European Journal of Cancer.* – 1993. – Vol. 29A. – P. 1190-1192.
57. *Shi Y., Zou M., Farid N.R.* Expression of thyrotropin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with a good prognosis // *Clinical Endocrinology.* – 1993. – Vol. 39. – P. 269-274.
58. *Simpson W.J., Panzarella T., Carruthers J.S., Gospodarowicz M.K., Sutcliffe S.B.* Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in

- 1578 patients // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 1988. – Vol. 14. – P. 1063-1075.
59. Singh B., Shaha A.R., Trivedi H., Carew J.F., Poluri A., Shah J.P. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome // Surgery. – 1999. – Vol. 126. – P. 1070-1076.
 60. Surks M.I., Hollowell J.G. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 92. – P. 4575-4582.
 61. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R., Appleton D., Brewis M., Clark F., Evans J.G., Young E., Bird T., Smith P.A. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey // Clinical Endocrinology. – 1977. – Vol. 7. – P. 481-493.
 62. Vander J.B., Gaston E.A., Dawber T.R. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy // Annals of Internal Medicine. – 1968. – Vol. 69. – P. 537-540.
 63. Vermiglio F., Lo P., Violi M.A., Moleti M., Castagna M.G., Finocchiaro M.D., Mattina F., Mandolino M., Zimbaro G., Trimarchi F. Changes in both size and cytological features of thyroid nodule after levothyroxine treatment // Clinical Endocrinology. – 2003. – Vol. 59. – P. 347-353.
 64. Du Villard J.A., Wicker R., Crespo P., Russo D., Filetti S., Gutkind J.S., Sarasin A., Suarez H.G. Role of the cAMP and MAPK pathways in the transformation of mouse 3T3 fibroblasts by a TSHR gene constitutively activated by point mutation // Oncogene. – 2000. – Vol. 19. – P. 4896-4905.
 65. Walker R.P., Paloyan E. The relationship between Hashimoto's thyroiditis, thyroid neoplasia, and primary hyperparathyroidism // Otolaryngologic Clinics of North America. – 1990. – Vol. 23. – P. 291-302.
 66. Yano Y., Shibuya H., Kitagawa W., Nagahama M., Sugino K., Ito K., Ito K. Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer // European Journal of Endocrinology. – 2007. – Vol. 157. – P. 325-329.
 67. Yeager N., Klein-Szanto A., Kimura S., Di C.A. Pten loss in the mouse thyroid causes goiter and follicular adenomas: insights into thyroid function and Cowden disease pathogenesis // Cancer Research. – 2007. – Vol. 67. – P. 959-966.
 68. Zelmanovitz F., Genro S., Gross J.L. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1998. – Vol. 83. – P. 3881-3885.

Дата надходження до редакції 17.01.2013 р.

РЕЗЮМЕ

Роль тиреотропного гормона в генезі рака щитовидної залози

О.В. Черненко, В.Г. Хоперія

Согласно последним данным, концентрация сывороточного ТТГ является независимым предиктором в диагностике злокачественных новообразований ЩЖ у пациентов с узловым зобом. Также известно, что уровень ТТГ выше у пациентов с более агрессивными опухолями, что свидетельствует о потенциальной роли ТТГ в прогрессировании рака ЩЖ. Таким образом, для пациентов с более высокими сывороточными концентрациями ТТГ и сомнительными цитологическими результатами может быть применена более агрессивная тактика обследования и лечения по сравнению с теми, у кого уровень ТТГ ниже. Механизмы, лежащие в основе увеличения уровня ТТГ у пациентов с РЩЖ, остаются невыясненными. Установлено значительное повышение уровня ТТГ у пациентов с папиллярным РЩЖ по сравнению с пациентами с доброкачественным опухолью. Также установлено, что развитие автономно функционирующих узлов ЩЖ (ТТГ<0,4 МЕ/мл) связано со снижением риска папиллярного рака. В этой лекции приведены доказательства связи между ТТГ и раком щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, тиреотропный гормон, канцерогенез щитовидной железы.

SUMMARY

The association between serum TSH concentration and thyroid cancer

O. Chernenko, V. Khoperiya

There is mounting evidence that the serum concentration of TSH is an independent predictor for the diagnosis of thyroid malignancy in patients with nodular thyroid disease. Furthermore, preoperative serum TSH concentrations are higher in patients with more aggressive tumors, suggesting a potential role for TSH in the progression of differentiated thyroid cancer. Based on these observations, patients with higher serum TSH concentrations and borderline cytological results may require more aggressive investigation and treatment when compared with those with lower baseline TSH levels. The mechanisms underlying the finding of higher serum TSH in patients with thyroid cancer remain unexplained. According to the analysis of the relationship of TSH and frequency of papillary thyroid cancer, found significantly increased levels of TSH in patients with thyroid cancer compared with benign tumors. They found significantly higher TSH concentrations in patients who were subsequently diagnosed with thyroid cancer compared with those with benign disease. In addition, they found that the development of autonomous thyroid function (TSH<0.4 mU/ml) was associated with a reduction in the risk of papillary thyroid carcinoma. In this review we present evidence for an association between TSH and thyroid cancer.

Key words: thyroid cancer, thyroid-stimulating hormone, thyroid carcinogenesis