

Е.А.Валдина¹, Е.В. Цырлина², Р.А.Черников¹, Л.М. Берштейн²

Эстрогенозависимость рака щитовидной железы

¹Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России,

²ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Представлены эпидемиологические, экспериментальные и клинические данные о роли эстрогенов в генезе, росте и распространении рака щитовидной железы (РЩЖ). Обсуждаются возможные пути действия эстрогенов - рецепторный, пострецепторный (транскрипционный) и генотоксический. Представлены данные по исследованию уровня рецепторов эстрадиола (ЭР) и их подтипов в нормальных тиреоцитах и клетках РЩЖ. По данным ряда авторов, наличие ЭРа и отсутствие ЭРβ ассоциировано с более агрессивным течением папиллярного РЩЖ.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, эстрогены, рецепторы эстрогенов

Гендерные различия в частоте возникновения рака щитовидной железы (РЩЖ) подтверждаются, прежде всего, эпидемиологическими исследованиями. Болеют РЩЖ, преимущественно, женщины, причем, нередко репродуктивного возраста. Примечательно, что разница в заболеваемости этим видом рака между девочками и мальчиками начинается только с периода пубертата (после 14 лет). В предпубертатном возрасте возникновение РЩЖ не связано с полом. В возрасте от 20 до 24 лет женщины болеют РЩЖ в пять раз чаще, чем мужчины. После менопаузы частота РЩЖ у женщин также падает и приближается к таковой у мужчин [3,20,38,40], хотя, по некоторым наблюдениям (база данных SEER, США), в последние годы отмечается относительный прирост и среди женщин в возрасте старше 50-55 лет.

При этом РЩЖ протекает у мужчин тяжелее и прогноз у них заметен хуже, чем у женщин [34,48,63]. S.H. Hsieh и соавторы [34] (как и немалое число других исследователей) считают мужской пол «независимым фактором риска» в отношении возможного рецидива и летального исхода РЩЖ.

Известные факторы риска возникновения РЩЖ (радиационное воздействие, йодная недостаточность, генетические нарушения — например, BRAF и RAS мутации) не могут объяснить гендерные различия в частоте и особенностях клинического течения этих опухолей, и, как

следствие, эти различия пытаются связать с влиянием эстрогенных гормонов.

Эстрогены принадлежат к группе половых гормонов. Известны три варианта т.н. классических эстрогенов: эстрон, эстрадиол и эстриол. Наиболее функционально активным является эстрадиол, характеризующийся высоким сродством к клеточным рецепторам. У женщин эстрогены продуцируются яичниками, а во время беременности еще и плацентой. В то же время, эстрогены могут вырабатываться и в других тканях и органах — печени, надпочечниках, жировой ткани и ряде других, включая, по некоторым сведениям, щитовидную железу. Внегонадный, как, собственно, и гонадный, синтез эстрогенов осуществляется из предшественников андрогенов (андростендиона и тестостерона) под влиянием фермента ароматазы [4]. Примечательно, что внегонадный синтез эстрогенов у женщин более активен, чем у мужчин, что, однако, может варьировать в зависимости от ряда модифицирующих факторов, включая массу тела и содержание жира в теле.

Влияние эстрогенов на тиреоидный эпителий подтверждается такими наблюдениями, как изменения объема и ряда других характеристик щитовидной железы в зависимости от фаз менструального цикла, ее диффузное увеличение у девочек с наступлением менархе (юношеский зоб) и в ряде случаев на фоне беременности.

Эстрогены могут накапливаться в нормальных тиреоцитах и в клетках РЩЖ. Y.Imai и соавторы [36] иммуногистохимическим методом показали наличие эстрогенов и тестостерона в 5% образцов нормальной и в 56% опухолевой ткани ЩЖ. Причем, эстрадиол у женщин определялся в 61% исследованных образцов РЩЖ, а у мужчин только в 33%. Эта работа заслуживает самого серьезного внимания, а, возможно, и анализа механизма подобного феномена, так как способность опухоли к накоплению эстрогенов может быть одним из основных факторов, определяющих их влияние на новообразование.

Роль эстрогенов в развитии РЩЖ доказывается и экспериментальными исследованиями. Так, на фоне введения метилнитрозомочевины опухоли ЩЖ чаще возникали в группах крыс-самок [57].

Частота развития РЩЖ снижалась после овариэктомии и увеличивалась после введения эстрадиола. В этой работе было показано также, что эстрадиол действует на клетки ЩЖ не только непосредственно, но и за счет влияния на тиреотрофы гипофиза, нормализуя уровень ТТГ, который снижался после кастрации. Что касается непосредственного эффекта эстрадиола на тиреоциты, то яркой иллюстрацией этого положения является исследование D.Manole и соавторов [51], в котором было продемонстрировано, что эстрадиол усиливает пролиферацию клеток РЩЖ в культуре, и интенсивность этого процесса зависела от концентрации гормона в среде.

Как доброкачественные, так и злокачественные опухоли щитовидной железы удалось воспроизвести у морских свинок, мышей, крыс, хомяков путем нарушения синтеза гормонов щитовидной железы. Большинство исследователей при этом использовали сочетание антитиреоидных препаратов (6-метилтиоурацил) с химическими канцерогенами [7,8]; роль пола животных при этом продолжает привлекать внимание.

Связь между патологией щитовидной железы и уровнем эстрогенов в сыворотке крови, за исключением отдельных наблюдений, четко не прослеживается [9,61]. В ряде работ сделаны попытки связать заболеваемость РЩЖ с активацией эстрогенного компонента по косвенным данным. Так, С. Xhaard и соавторы [79] показали, что риск РЩЖ был выше у женщин, много беременевших, характеризовавшихся ранним менархе и применявших препараты, подавляющие лактацию; напротив, он снижался при нормальной лактации, использовании контрацептивов и поздней первой беременности. На основании этого исследования авторы делают вывод о связи между эстрогенами и развитием РЩЖ. Описано также достоверное повышение уровня эстрадиола в сыворотке как в фолликулиновую, так и лютеиновую фазу цикла у больных РЩЖ репродуктивного возраста [62]. В то же время, применение заместительной гормонотерапии в течение года у женщин в менопаузе не влияло ни на объем щитовидной железы, ни на размеры узлов в ней [14]. Необходимо учитывать, что в генезе злокачественных опухолей могут участвовать особые метаболиты эстрогенных гормонов, в частности, 16-альфа-гидроксиэстрон (которому приписывается способность стимулировать пролиферацию) и 2-гидроксиэстрон (обладающий в определенных условиях антипролиферативной активностью) [15]. В связи с этим несомненный интерес представляет работа, в которой методом жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии исследовали экскрецию с мочой метаболитов стероидных гормонов у

мужчин и женщин пре- и постменопаузального возраста, страдающих РЩЖ. Отмечено, что экскреция андрогенов с мочой в пременопаузе при патологии РЩЖ была выше, чем в контроле. Одновременно, у этих пациентов было снижено выделение 2-гидроксиэстрона, который рядом исследователей характеризуется как «хороший эстроген» в силу, как уже упоминалось, его способности оказывать антипролиферативное действие в определенных экспериментальных условиях [18].

Влияние беременности на РЩЖ также в определенном отношении может рассматриваться как состояние, характеризующееся гиперэстрогенией. Беременность заметно влияет на функциональное состояние ЩЖ. На фоне беременности усиливается пролиферация тиреоидного эпителия, что нередко (как отмечалось выше) проявляется заметным диффузным увеличением ЩЖ, развивающимся не только под влиянием хорионического гонадотропина, который продуцируется плацентой и оказывает мощное стимулирующее влияние на ЩЖ, но и в результате действия эстрогенов. В ранних работах обсуждается предположение о том, что беременность не оказывает заметного влияния на развитие РЩЖ и не ухудшает прогноз течения опухолевого процесса [5,56,58,77,82]. Однако, в более поздних исследованиях некоторые авторы высказывают противоположную точку зрения. Так, Е. Mazzaferrì и соавторы [53] считают, что беременность способствует росту опухолей ЩЖ, так как, по их данным, в 10% наблюдений РЩЖ у женщин был диагностирован именно во время беременности или вскоре после родов на фоне высокого уровня эстрогенов в крови. Показано также, что РЩЖ, выявленный во время беременности или в течение первого года после родов, чаще рецидивирует, и фактором, ухудшающим прогноз в этом случае, считается высокая концентрация эстрадиола [76]. В опухолях, которые были диагностированы на фоне беременности, резко повышено содержание эстрогенных рецепторов α (ЭР α), причем, значительно больше, чем у небеременных женщин, что расценивается как неблагоприятный прогностический признак [54,76]. Есть также сведения о возможном прогрессировании микрокарцином ЩЖ на фоне беременности [20,23,69].

В то же время надо сказать, что влияние беременности на рост микрокарцином может объясняться не только за счет действия эстрогенов. Так, в работе N.Shindo и соавторов [69] в микрокарциномах, удаленных у трех женщин на фоне беременности, не были обнаружены ЭР. Важным наблюдением в этом отношении является и тот факт, что отдаленные результаты у женщин, оперированных по поводу РЩЖ на

фоне и вне беременности, не различались между собой [10]. Авторы отмечают противоречивость опубликованных исследований и приходят к выводу, что объективный ответ на вопрос о влиянии беременности на течение РЩЖ может дать только сравнение результатов лечения больших групп пациенток, прослеженных на протяжении длительного времени. Следует отметить, что повторные беременности также не ускоряют рост дифференцированного РЩЖ [5].

Примечательно также то, что влияние заместительной гормонотерапии (ЗГТ) препаратами, содержащими эстрогены, по-разному действует у женщин в молодом возрасте и в менопаузе. В менопаузе ЗГТ не влияла, а на фоне искусственной менопаузы в молодом возрасте резко увеличивала риск развития РЩЖ [1,2,23], хотя при этом не следует забывать и потенциальную роль прогестинового компонента ЗГТ.

Накопленные данные приводят к идее о том, что чрезвычайно важен не только сам факт наличия эстрогенов в крови, но и такой феномен или процесс, как гормоночувствительность клеток, и механизм, через который осуществляется влияние гормонов на ткани-мишени.

На нормальные тиреоциты и клетки РЩЖ эстрогены действуют, главным образом, за счет связи с соответствующим рецептором, хотя не исключается и влияние через иные сигнальные пути [22]. Молекула стероидного гормона, в данном случае эстрогена, по основному механизму, проникает в клетку-мишень, соединяется со специфическим белком-рецептором, образуя гормоно-рецепторный комплекс. Этот комплекс транслоцируется в клеточное ядро, где взаимодействует с ДНК и изменяет экспрессию соответствующих генов.

Исследование рецепторов эстрадиола (ЭР) в нормальных тиреоцитах и клетках РЩЖ, а также их связь с вариантом и течением опухоли стали предметом большого числа работ. Впервые ЭР в нормальной и опухолевой ткани ЩЖ были выявлены Q.Monteni и соавторами в 1981г. [55]. Позднее ЭР были исследованы иммуногистохимическим (ИГХ) методом в нормальной ткани щитовидной железы, в аденоме, узловом зобе, дифференцированном и недифференцированном РЩЖ [16,30,60,81].

Полученные результаты были нередко противоречивыми. Ряд авторов, используя ИГХ, не обнаружили ЭР в нормальной ткани ЩЖ, аденоме и узловом зобе [12]. Другие определяли присутствие ЭР при доброкачественных заболеваниях ЩЖ с частотой от 10 % до 50% и более [21,60,70]. I.Lewy-Trenda [46] исследовал не только ЭР, но и рецепторы прогестерона (ПР), и обнаружил, что оба эти рецептора присутствовали только в клетках папиллярного РЩЖ

(ПРЩЖ), но не в соседней с опухолью нормальной ткани ЩЖ. Большинство исследователей, тем не менее, считает, что ЭР можно найти в нормальной ткани ЩЖ, однако экспрессия их в опухоли неизмеримо выше, что позволило этим авторам считать ЭР маркером ПРЩЖ [35,73]. Так, N.Takeichi и соавторы [73] обнаружили ЭР у всех обследованных ими больных ПРЩЖ, находящихся в менопаузе.

Важные наблюдения получены в отношении связи рецепторного статуса ПРЩЖ и возраста пациентов. H.Inoue и соавторы [37] показали, что в возрасте до 30 лет ЭР в опухоли были обнаружены у 80% больных, а у пациентов старше 30 лет — только в 25% наблюдений. Разницы в содержании эстрадиола в сыворотке в этих группах больных не было. Авторы пришли к выводу о том, что именно присутствие ЭР определяет зависимость РЩЖ от эстрогенных гормонов у молодых женщин.

В других исследованиях также подчеркивается, что наличие ЭР характерно, главным образом, для дифференцированного рака щитовидной железы и, прежде всего для ПРЩЖ; в то же время, не отмечено заметной разницы в экспрессии ЭР в зависимости от стадии ПРЩЖ (наличия регионарных метастазов, инвазии капсулы) [74]. Эти же авторы не обнаружили ЭР в медулярном и анапластическом раке ЩЖ.

На сегодняшний день нет четких представлений, чем определяется содержание ЭР в клетках РЩЖ и можно ли повлиять на их функциональную активность [63]. Важный вклад в понимание этого процесса сделан при изучении подтипов ЭР. Как известно, выделены две подгруппы ЭР — ЭРа и ЭРβ, которые в различных соотношениях представлены в тканях и органах и через которые нередко реализуется прямо противоположное действие на эти мишени. В многочисленных экспериментах с культурами клеток (нормальные тиреоциты и клетки РЩЖ) было доказано, что ЭРа участвуют в стимуляции пролиферации, росте клеток, усиливают их инвазивную активность и способность к миграции. ЭРβ, напротив, угнетают пролиферацию и способствуют апоптозу в тиреоидных клеточных культурах [16,24,35,43,49,65,67].

Оба варианта рецепторов (ЭРа и β) были обнаружены в ткани зоба и дифференцированного РЩЖ [51,67]. В то же время, M.Vaiman и соавторы [75], исследуя ЭР в ядрах и цитоплазме клеток ПРЩЖ, показали, что ЭРа не были обнаружены ни в одном из 90 изученных образцов, тогда как ЭРβ определялись в 66,6%. Уровень экспрессии ЭРβ был заметно выше в клетках ПРЩЖ по сравнению с аденомой и клетками узлового нетоксического зоба. Напротив, в других работах высокая экспрессия ЭРа обнаружена и в

ткани ПРЦЖ [16]. Наличие в опухолевых клетках ЭРа при отсутствии экспрессии ЭРβ было ассоциировано с более агрессивным течением РЦЖ [49]. Эти данные не подтвердились в исследовании Sh. Rajoria и соавторов [65], которые показали, что клетки РЦЖ с высокой частотой содержат оба вида ЭР (ЭРа и β) и, благодаря их присутствию, приобретают под влиянием эстрадиола способность к миграции и инвазии. Полученные результаты позволили авторам предположить, что с присутствием ЭР в опухолевых клетках связана способность эстрогенов влиять на метастазирование РЦЖ.

Большая часть исследователей, однако, считает, что изменение соотношения между ЭРа и ЭРβ играет важную роль, в том числе, на ранних этапах канцерогенеза в ЩЖ, характеризует степень дифференцировки опухоли и является серьезным прогностическим фактором [67,81]. Эта точка зрения подтверждается и работой А.Неikila и соавторов [29], в которой показано, что экспрессия ЭРβ в аденомах ЩЖ была выше, чем при фолликулярном раке ЩЖ, и, кроме того, низкая экспрессия ЭРβ была обнаружена у всех пациентов, впоследствии умерших после лечения по поводу фолликулярного рака. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что низкая экспрессия ЭРβ является плохим прогностическим признаком и что пациенты с низкой экспрессией ЭРβ требуют более агрессивной терапии.

Аналогичную точку зрения высказывают F. Maggi и соавторы [49], которые у 91 больного ПРЦЖ определяли экспрессию ЭРа, ЭРβ и рецепторов андрогенов (АР) в опухоли и в неизменной окружающей ткани щитовидной железы. В группе было 13 мужчин и 78 женщин, со средним возрастом 49,3 года. Все больные имели небольшую по размерам опухоль (Т1). В нормальных тиреоцитах ЭРа обнаружены у 3,8%, а ЭР β — у 66% женщин и 69,2% мужчин, в то время как АР — у 16,7% женщин. В опухолевой ткани ЭРа присутствовали у 16,7% женщин и у 7,7% мужчин, ЭРβ - у 53,8% женщин и 46% мужчин; АР - у 20,5% женщин и 23% мужчин. В 38 случаях в этом исследовании ПРЦЖ оказалась случайной находкой при операциях по поводу различных доброкачественных образований ЩЖ, т.е. это были маленькие опухоли, возможно, отличавшиеся медленным ростом. Важно, что эти опухоли не содержали ЭРа.

Признанным маркером плохого прогноза течения ПРЦЖ является уровень тиреоглобулина в сыворотке, определяемый после экстирпации щитовидной железы [6,68]. При сопоставлении значений уровня тиреоглобулина в сыворотке и содержания ЭР оказалось, что тиреоглобулин после операции было достовер-

но выше в случае ЭРа-положительных опухолей ($p=0,04$), что следует расценивать как показатель распространения опухоли за пределы щитовидной железы [49]. Эти результаты позволяют сделать вывод, что наличие ЭРа, отсутствие ЭРβ и наличие АР ассоциируются с более агрессивным течением ПРЦЖ и, следовательно, это должно учитываться при определении лечебной тактики.

Немногочисленные работы по исследованию экспрессии ЭР в клетках медуллярного рака щитовидной железы довольно противоречивы. Некоторые авторы обнаруживали высокую экспрессию ЭРβ в нормальных С-клетках и клетках медуллярной карциномы при отсутствии в них ЭРа [13]. М. Cho и соавторы [17] исследовали 11 образцов медуллярного рака и окружающую нормальную ткань ЩЖ. ЭРа были обнаружены в 91% исследованных опухолей и ЭРβ в 72,7%. Не было выявлено связи между присутствием ЭР и такими параметрами, как размеры и распространение опухоли.

Примечательно, что в стволовых клетках и клетках-предшественниках, которые, по распространенному мнению, часто являются источниками опухоли, экспрессия ЭРа, была в восемь раз выше, чем в клетках дифференцированного РЦЖ [80]. Действительно, представлены доказательства того, что стволовые клетки и клетки-предшественники чаще, чем зрелые клетки становятся источником РЦЖ [20] и что эстрогены играют важную роль в инициации злокачественной опухоли путем взаимодействия со стволовыми клетками [83]. В поддержку этой гипотезы авторы ссылаются на тот факт, что нормальные зрелые тиреоциты обновляются очень медленно, средний срок обновления составляет 8,5 лет, тогда как рак чаще возникает в тканях с повышенным темпом клеточного обновления [20,25].

Таким образом, сведения об экспрессии ЭР при РЦЖ неоднозначны. ЭР обнаруживаются далеко не во всех опухолях. Если считать эстрогены одним из важных патогенетических факторов в возникновении РЦЖ, вероятно, ЭР должны были бы обнаруживаться в этих опухолях чаще. Однако, следует учесть, что опухоль может не только быть лишена ЭР изначально, но и утратить их в процессе роста под влиянием экзогенных и эндогенных факторов [2]. Отсутствие ЭР или их очень низкая концентрация не должны умалять роли эстрогенов в нормальном развитии и канцерогенезе ЩЖ. В этом отношении показательным является положение с рецепторами к ТТГ. ТТГ является важнейшим регулятором роста и функционирования ЩЖ. Уровень этого гормона играет важную роль и в канцерогенезе ЩЖ. Однако, рецепторы ТТГ

при РЦЖ часто отсутствуют или концентрация их очень низкая [20].

Действие эстрогенов не ограничивается усилением пролиферации. В процессе метаболизма эстрадиола образуются дериваты, которые обладают генотоксическим эффектом и способны повреждать ДНК. Такое генотоксическое, ДНК-повреждающее, мутагенное действие эстрогенов позволяет отнести их или их метаболиты к истинным канцерогенам [1,2,67].

Эстрогены, наряду с собственным канцерогенным действием на ЩЖ, могут оказывать пермиссивное влияние на развитие опухолей в ЩЖ, обусловленное разными причинами (радиационное воздействие, недостаток йода и др.) [1,3].

В литературе обсуждаются и возможные вне-рецепторные или пострецепторные пути действия эстрогенов на ЩЖ. В частности, такой путь осуществляется посредством активации МАП-киназы (митоген-активированной протеинкиназы). Ингибиторы МАП-киназы способны препятствовать усилению пролиферации тиреоцитов или опухолевых клеток под влиянием эстрогенов [51].

Ряд авторов предполагает, что воздействие на рост и распространение РЦЖ может осуществляться через транскрипционные факторы HIF-1a (hypoxia-inducible factor) и NF-κB (nuclear factor κB), которые не только часто присутствуют в опухолях, но и адаптируют их к гипоксии, способствуя тем самым пролиферации, миграции, инвазии и адгезии опухолевых клеток [71,72]. Эстрогены, как это показано на клетках рака простаты, могут стимулировать HIF-1a сигнальный путь [85]. В последнее время появились сообщения, что препараты, способные подавлять эти транскрипционные факторы, могут тормозить рост опухоли [71]. В частности, воздействие на транскрипционный фактор HIF-1a рассматривается как возможный альтернативный путь терапии трижды негативного РМЖ, т.е. опухоли, где исключен рецепторный путь действия гормонов. Наличие активированных транскрипционных факторов HIF-1a и NFκB обнаружено в трансформированных клетках РЦЖ [72]. В работе с культурами клеток папиллярного (NPA87и KAT5) и фолликулярного (WRO) РЦЖ, содержащих ЭРа и ЭРβ, показано, что эстрадиол оказывает влияние на пролиферацию опухолевых клеток, но его действие реализовалось путем непосредственной активации транскрипционного пути, а не за счет образования эстрогенрецепторного комплекса (что доказывалось отсутствием изменений в эстрогенчувствительном элементе структуры ДНК) [43].

Может рассматриваться и еще один механизм воздействия эстрогенов на щитовидную железу.

В экспериментальных работах с клеточными культурами РЦЖ показано, что эстрогены способны стимулировать секрецию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводило к усилению пролиферации и миграции опухолевых клеток. Доказательством того, что VEGF регулируется и эстрогенными гормонами, служит тот факт, что антиэстрогены подавляли секрецию VEGF [39,67].

Исследование антиэстрогенов, и, прежде всего, тамоксифена с целью получения дополнительных доказательств роли эстрогенов в генезе и развитии РЦЖ, а также в плане разработки путей воздействия на эту опухоль проводилось в экспериментальных и клинических условиях. Экспериментальные работы с использованием культуры клеток показали, что тамоксифен подавляет вызванную эстрадиолом пролиферацию и инвазию как нормальных тиреоцитов, так и клеток РЦЖ [31,32,44]. Механизм действия тамоксифена на клетки РЦЖ, тем не менее, не ясен. Можно предполагать конкурентное связывание с ЭР, но описаны и другие пути воздействия. Так, в исследовании Т. Hoelting и соавт. в подавление тамоксифеном роста клеток фолликулярной опухоли нивелировалось введением ТРА (тетрадеканоилфорбол-ацетата), что позволяет считать что антипролиферативный эффект тамоксифена, по крайней мере, в части случаев, объясняется подавлением протеинкиназы С [32].

В клинике исследовали состояние ЩЖ у больных РМЖ, получающих длительную (до 10 лет) терапию тамоксифеном. Было отмечено повышение уровня тироксин-связанного глобулина и тиреоглобулина, но содержание в сыворотке ТТГ и свободных Т3 и Т4 существенно не менялось, и больные сохраняли эутиреоидное состояние [11,42,50].

Тамоксифен, который, наряду с выраженным антиэстрогенным эффектом на уровне маммарного эпителия, может оказывать и слабое эстрогенное действие, например, в отношении эндометрия, был оценен и с точки зрения его возможного патогенного действия на ЩЖ. Показано, что при длительном приеме тамоксифена не увеличивался риск возникновения РЦЖ [19,41,52].

Представленные экспериментальные данные позволили многим клиницистам рассматривать тамоксифен как возможный дополнительный препарат для лечения РЦЖ [65,66]. Однако, клинический опыт применения тамоксифена при РЦЖ очень мал. L.Garcia-Pascual и соавт. [28] пытались использовать тамоксифен для лечения медулярного РЦЖ у двух пациентов. Больные получали по 20 мг тамоксифена два раза в день в течение двух месяцев. Эффект был негативный, на фоне лечения опухоль прогрессировала.

Прием пациентами, ранее подвергавшимися экстирпации щитовидной железы, в течение 14 дней препарата тамоксифена только у части пациентов сопровождался повышением уровня тиреоглобулина в крови [4]. Также показано, что инкубирование клеток РЩЖ в среде с тамоксифеном в 4 случаях из 9 вызывало стимуляцию активности тиреоидной пероксидазы [4]. Приведенные примеры показывают, что эффект тамоксифена в отношении высокодифференцированного рака щитовидной железы может быть различным и требуется дальнейшее изучение возможных механизмов, через которые осуществляется его действие.

Наряду с тамоксифеном, в качестве препарата с антиэстрогенным действием может рассматриваться индол-3-карбинол (indole-3-carbinol), который легко превращается в 3,3-дииндолилметан (DIM), обладающий, как показали исследования, антиэстрогенным эффектом, путем влияния на эстроген-ассоциированные транскрипционные факторы. В частности, в работе S. Rajogia и соавт. [67] DIM на 78% ингибировал метастатические свойства клеток папиллярного РЩЖ *ин vitro*.

Как видно из представленного обзора, роль эстрогенов в патогенезе и прогрессии РЩЖ изучена недостаточно, хотя и представляется важной. Существует ряд вопросов, без решения которых невозможно понять механизм действия этих гормонов на тиреоциты и их роль в генезе и течении РЩЖ. Одним из наиболее заметных фактов остается высокая заболеваемость РЩЖ у женщин молодого возраста, что, наряду с экспериментальными данными, свидетельствует о важной роли эстрогенных гормонов в этом процессе. Вопрос о том, в каких случаях и через какие пути может реализоваться эффект эстрогенов на уровне тиреоцитов и какие дополнительные факторы могут способствовать или препятствовать этому процессу, остается не ясным. Имеет ли при этом решающее значение наличие в клетках ЭР или, возможно, действие эстрогенов реализуется через другие сигнальные пути и механизмы? Какова роль в развитии РЩЖ внегонадного синтеза эстрогенов непосредственно в тиреоидной ткани? Следует ли уделять внимание только классическим эстрогенам или и их метаболитам, в частности, обладающим генотоксическим эффектом? Ответ на эти и другие вопросы еще ждет своих исследователей. Несомненно, заслуживает дальнейшего изучения содержание в опухолях ЩЖ ЭРа и β. Соотношение этих ЭР может быть дополнительным диагностическим признаком папиллярного РЩЖ и иметь серьезное прогностическое значение. Наконец, возможность изменить этот баланс, усилив экспрессию ЭРβ с помощью специфических

агонистов и понижая концентрацию ЭРа, используя специфические антагонисты, представляется очень заманчивой и может принципиально (или, по крайней мере, в качестве вспомогательного средства) повлиять на выбор лечебной тактики при РЩЖ [35].

Главной проблемой остается отсутствие четких клинических данных, подтверждающих роль эстрогенов в генезе РЩЖ. Следует заметить также, что опухоли ЩЖ, даже если ограничиваться только группой дифференцированных карцином, очень неоднородны по своему биологическому поведению, темпу роста, прогнозу. Большой интерес в этом отношении представляет такой вид РЩЖ, как папиллярные микрокарциномы. Это достаточно пестрая группа опухолей, включающая начальные стадии ПРЩЖ и латентные микрокарциномы, которые отличаются очень медленным темпом роста и анализ которых с точки зрения эстрогенной зависимости представляется весьма важным.

В качестве примера можно сослаться на работу Y. Lee и соавт. [45], в которой представлен анализ двух групп больных папиллярным РЩЖ. Первая группа включала 1355 пациентов, оперированных по поводу папиллярной микрокарциномы ЩЖ. Вторая группа - 989 наблюдений латентных папиллярных карцином, обнаруженных только на секции. Соотношение между мужчинами и женщинами в 1-й группе было 1: 10,9, во 2-й группе 1 : 1. Средний возраст пациентов в 1-й группе - 47,3 лет, во 2-й группе — 64,5 года. Средние размеры опухоли у большинства пациентов (67,7%) 1-й группы были более 5 мм, во 2-й группе 1-3 мм. Таким образом, латентные папиллярные карциномы одинаково часто были обнаружены у мужчин и женщин пожилого возраста. Возникает вопрос о возможной судьбе таких латентных карцином. По крайней мере, часть из них так и не превратилась бы в клинически манифестированную опухоль. К сожалению, нет данных по уровню эстрадиола в крови у этих пациентов и содержанию ЭР в опухолях. Здесь можно привести и еще одно наблюдение, в котором сопоставляется безрецидивный период (БП) течения РЩЖ у женщин и мужчин разного возраста [38]. С помощью многофакторного анализа было показано, что в возрасте до 55 лет (возраст наступления менопаузы) женщины имели достоверно более продолжительный БП, но в менопаузе гендерные различия сглаживались. Эти два наблюдения говорят о том, что и эпидемиологические исследования роли эстрогенов при более глубоком анализе также могут быть пересмотрены или дополнены новыми заключениями.

Нельзя не учитывать экспериментальные исследования, в которых получены убедительные

доказательства влияния эстрогенов на клетки тиреоидного эпителия и РЩЖ. Однако, экспериментальные исследования нередко проводятся на устоявшихся клеточных линиях, тогда как в клинике РЩЖ представляет собой неоднородную группу опухолей, среди которых, вероятно, может быть выделен определенный тип (а, может быть, и не один), возникновение и прогрессирование которого зависит от влияния эстрогенных гормонов. Следовательно, проблема эстрогензависимости РЩЖ представляется важной с точки зрения профилактики и лечения этого заболевания и, несомненно, нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. - СПб. : Наука, 2000. - 197с.
2. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология : традиции, современность, перспективы. — СПб.: Наука, 2004. - 343с.
3. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы : эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза // *Практ. онкол.* - 2007. - Т. 7. - С. 1-8.
4. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Порозова А.А., Порошина Т.Е. К эстрогензависимости рака щитовидной железы: тесты с препаратами эстрадиола и тамоксифеном // *Вопр. онкол.* - 2008. - Т. 54. - С. 710-714.
5. Валдина Е.А., Цырлина Е.В. Рак щитовидной железы и беременность // *Практ. онкол.* - 2009. - Т. 10. - С. 198-208.
6. Васильев Д.А., Порошина Т.Е., Раджабова З.А.-Г., Берштейн Л.М. Клиническое значение трехнедельного тиреоглобулинового теста у больных раком щитовидной железы, подвергнутых тиреоидэктомии // *Вопр. онкол.* - 2012. - Т. 58. - С. 481-485.
7. Гнатышак А.И. Рак щитовидной железы. - Киев.: Госмедиздат, 1962. 174с.
8. Напалков Н.П. О blastomogenном действии тиреостатических веществ: Дис. ... докт. мед. наук. - М., 1969.
9. Цырлина Е.В., Порозова А.А. Рецепция стероидных гормонов в нормальной и опухолевой тканях щитовидной железы // *Клин. экспер. тиреоидол.* - 2008. - Т. 4. - С. 10-16.
10. Alves G., Santin A., Furlanetto T. Prognosis of thyroid cancer related to pregnancy: a systematic review// *J. Thyr. Research.* - 2011. - Vol. 2011. - Article 1 D 691719.
11. Anker G., Lenning P., Aakvaag A., Lien E. Thyroid function in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen // *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* - 1998. - Vol. 58. - P. 103-107.
12. Arain S, Shah M., Meo S. et al. Estrogen receptors in human thyroid gland. An immunohistochemical study // *Saudi Med. J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 174-178.
13. Blechet C., Lecomte P., De Colon L. et al. Expression of sex steroid hormone receptors in C cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma // *Virchows Arch.* - 2007. - Vol. 450. - P. 433-439.
14. Ceresini G., Milli B., Morganti S. et al Effect of estrogen therapy for 1 year on thyroid volume and thyroid nodules in postmenopausal women // *Menopause.* - 2008. - Vol. 15. - P. 326-331.
15. Chan E.K., Sepkovic D.W., Yoo Bowne H.J. et al. A hormonal association between estrogen metabolism and proliferative thyroid disease // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 2006. - Vol.134. - P. 893-900.
16. Chen G., Vlantis A., Zeng Q. et al. Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer // *Current Cancer Drug Targets* - 2008. - Vol. 8. - P. 367-377.
17. Cho M., Lee M., Nam K. et al. Expression and role of estrogen receptor and in medullary thyroid carcinoma: different roles in cancer growth and apoptos // *J.Endocrinol.* - 2007. - Vol. 195. - P. 255-263.
18. Choi M., Moon J., Cho Sh. et al. Metabolic alteration of urinary steroids in pregnant and post-menopausal women and men with papillary thyroid carcinoma // *BMC Cancer.* - 2011. -Vol. 11. - P. 342.
19. Cortesi L., De Matteis E., Rashid I. et al. Distribution of second primary malignancies suggests a bidirectional effect between breast and endometrial cancer: a population-based study // *Int. J. Gynecol.Cancer.* - 2009. - Vol. 19. - P. 1358-1363.
20. Derwahl M., Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer // *Endocrine-Related Cancer.* - 2014. - Vol. 21. - P. 273-283.
21. Diaz N., Mazoujar G., Wick M. et al. Estrogen-receptor protein in thyroid neoplasms. An immunohistochemical analysis of papillary carcinoma, follicular carcinoma and follicular adenoma // *Arch.Pathol.Laborat.Medicine* - 1991. - Vol. 115. - P. 1203-1297.
22. Di Vito M., De Santis E., Perrone G. et al. Overexpression of estrogen receptor in human papillary thyroid carcinoma studied by laser-capture microdissection and molecular biology // *Cancer Sci.* - 2011. - Vol. 102. - P. 1921-1927.
23. Dong W., Li J, Huang Y et al. Differential expression patterns of estrogen receptor (ER)- splice variants between papillary thyroid cancer and nodular thyroid goiter // *Med. Sci. Monit.* - 2012. - Vol. 18. - P. 351-355.
24. Dong W., Zhang H., Le J. et al. Estrogen induces metastatic potencial of papillary thyroid cancer cells through estrogen receptor and // *Int. J. Endocrinol.* - 2013. - Vol. 2013.- Article ID 941658 .
25. Dumont J., Lamy F., Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors // *Physiol. Rev.* - 1992. - Vol. 72. - P. 667-697.
26. Egawa C., Miyoshi Y., Shiba E. et al. Quantitative analysis of estrogen receptor — and — messenger RNA expression in normal and malignant thyroid tissues by real-time polimeras chain reaction // *Cancer.* - 2001. - Vol. 61. - P. 293-298.
27. Fujimato N., Sakai Y., Ito A. Increase in estrogen receptor levels in MNU-induced thyroid tumors in LE rats // *Carcinogenesis.* - 1992. - Vol. 13. - P. 1315-1318.
28. Garcia-Pascual L., Millan M., Anglada J., Garan J. Tamoxifen failure in medullary thyroid carcinoma // *Tumori.* - 1993. - Vol. 79. - P. 357-358.
29. Heikila A., Handstrom J., Maeprra H. et al. Loss of estrogen receptor expression in follicular thyroid carcinoma predicts poor outcome // *Thyroid.* - 2013. - Vol. 23. - P. 456-465.
30. Hiasa Y., Nishioka H., Kitohari Y. et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in 313 paraffin section

- cases of human thyroid tissue // *Oncology*. - 1993. - Vol. 50. - P. 132-136.
31. Hoelting T., Siperstein A., Duha Q., Clark O. Tamoxifen inhibits growth, migration and invasion of human follicular and papillary thyroid cancer cells in vitro and in vivo // *J. Clin. Endocrin. Metab.* - 1995. - Vol. 80. - P. 308-313.
 32. Hoelting T., Duh Q., Clark O., Herfarth C. Tamoxifen antagonizes proliferation and invasion of estrogen receptor-negative metastatic follicular thyroid cancer cells via protein kinase C // *Cancer Lett.* - 1996. - Vol. 100. - P. 89-93.
 33. Horn-Ross P., Canchola A., Ma H. et al. Hormonal factors and the risk of papillary thyroid cancer in the California teachers study cohort // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention.* - 2011. - Vol. 20. - P. 1751-1759.
 34. Hsieh Sh., Chen S., Hsueh C. et al. Gender-specific variation in the prognosis of papillary thyroid carcinoma stages II to IV // *Int. J. Endocrinol.* - 2012. - Article 379097.
 35. Huang Y, Dong W., Le J. et al. Differential expression patterns and clinical significance of estrogen receptor and in papillary thyroid carcinoma // *Cancer.* - 2014. - Vol. 114. - P. 383.
 36. Imai Y., Yamakawa M., Matsuda M., Kasajima T. Estrogen sex hormone and estrogen binding activity in thyroid cancer // *Histol. Histopathol.* - 1989. - Vol. 4. - P. 39-45.
 37. Inoue H., Oshime K., Miki H. et al. Immunohistochemical study of estrogen receptor and estradiol on papillary thyroid carcinoma in young patients // *J. Surg. Oncol.* - 1993. - Vol. 53. - P. 226-230.
 38. Jonklaas J., Nogueras-Gonzalez G., Munsell M. et al. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2012. - Vol. 97. - P. 878-887.
 39. Kamat A., Rajoria S., George A. et al. Estrogen-mediated angiogenesis in thyroid tumor microenvironment is mediated through VEGF signaling pathways // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 2011. - Vol. 137. - P. 1146-1153.
 40. Kilfoy B., Devesa S., Ward M. et al. Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancer of thyroid gland // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2008. - Vol. 18. - P. 1092-1100.
 41. Kirova Y., De Rycke Y., Gambotti L. et al. Second malignancies after breast cancer: the impact of different treatment modalities // *Br. J. Cancer.* - 2008. - Vol. 98. - P. 870-874.
 42. Kostoglou-Athanassiou I., Ntalles K., Marcopoulos C. et al. Thyroid function in postmenopausal women with breast cancer on tamoxifen // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* - 1998. - Vol. 19. - P. 150-154.
 43. Kumar A., Kinge C., Goldstein R. Estradiol-induced proliferation of papillary and follicular thyroid cancer cells is mediated by estrogen receptor and // *Int. J. Oncol.* - 2010. - Vol. 36. - P. 1067-1080.
 44. Lee M.L., Chen G., Vlantis A.C. et al. Induction of thyroid papillary carcinoma cell proliferation by estrogen is association with an altered expression of Bcl-2 // *Cancer J.* - 2005. - Vol. 11. - P. 113-121.
 45. Lee Y., Lim H., Chang H.S., Park C. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy // *J. Korean Med. Sci.* - 2014. - Vol. 29. - P. 676-679.
 46. Lewy-Trenda I. Estrogen and progesterone receptors in neoplastic and nonneoplastic thyroid lesions // *Pol. J. Pathol.* - 2002. - Vol. 53. - P. 67-72.
 47. Li N., Du X., Reitzler I. et al. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology and results registry 1980-2008 // *Thyroid.* - 2013. - Vol. 23. - P. 103-110.
 48. Machens A., Hayptmann S. Disparities between male and female patients with thyroid cancer: sex difference or gender divide? // *Clin. Endocrinol.* - 2006. - Vol. 65. - P. 500-505.
 49. Magri F., Capelli V., Rotondi M. et al. Expression of estrogen and androgen receptors in differentiated thyroid cancer: an additional criterion to assess the patients risk // *Endocr. Relat. Cancer.* - 2012. - Vol. 19. - P. 463-471.
 50. Mamby C., Love R., Lee K. Thyroid function test changes with adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with breast cancer // *J. Clin. Oncol.* - 1995. - Vol. 13. - P. 854-857.
 51. Manole D., Shildknecht B., Gosnell B. et al. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2011. - Vol. 86. - P. 1072-1077.
 52. Matsuyama Y., Tominaga T., Nomura Y. et al. Second cancer after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer in Japan // *Ann. Oncol.* - 2000. - Vol. 11. - P. 1534-1543.
 53. Mazzaferri E. Approach to the pregnant patient with thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2011. - Vol. 96. - P. 265-272.
 54. Messuti I., Corvisseri S., Bardesono F. et al. Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features // *Eur. J. Endocrinol.* - 2014. - Vol. 170. - P. 659-666.
 55. Molteni Q., Warpeha R., Brisio-Molteni L., Fors E. Estradiol receptor-binding protein in head and neck neoplastic and normal tissue // *Arch. Surg.* - 1981. - Vol. 116. - P. 207-210.
 56. Moosa M., Mazzaferri E. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1997. - Vol. 82. - P. 2862-2866.
 57. Mori M., Naito M., Watanabe H. et al. Effects of sex difference, gonadectomy and estrogen on N-methyl-N-nitrourea induced rat thyroid tumors // *Cancer Res.* - 1990. - Vol. 50. - P. 7662-7667.
 58. Morris P. Thyroid cancer complicating pregnancy // *Obstet. Gynecol. Clin. North Amer.* - 1998. - Vol. 25. - P. 401-405.
 59. Mulk A., Seeger H., Lippert T. et al. Estrogen-dependent neoplasia: what is significance of estradiol metabolites // *Zentralbl. Gynecol.* - 2003. - Vol. 125. - P. 458-466.
 60. Musukami Y., Mishugichi T., Nonomura A. et al. Estrogen and estrogen receptors in thyroid carcinoma // *J. Surg. Oncol.* - 1991. - Vol. 47. - P. 165-169.
 61. Parmeggiani D., Malinconico F., Moccia G. et al. Hormonal therapy in oncologic treatment: pathogenic hypotheses and interactions between thyroid and breast pathologies // *Tumori.* - 2003. - Vol. 89. - P. 215-219.
 62. Przybylik-Mazurek E., Hubalewska-Dydejczyk A., Fedorowicz A. et al. Factor connected with female sex seem to play an important role in differentiated thyroid cancer // *Gynecol. Endocrinol.* - 2011. - Vol. 27. - P. 961-965.

64. Rahbari R., Zhang L., Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity // *Future Oncol.* - 2010. - Vol. 6. - P. 1771-1779.
65. Rajoria Sh., Suruono R., Shanguman A. et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells // *Thyroid.* - 2010. - Vol. 20. - P. 33-41.
66. Rajoria Sh., Suriano R., George AL. et al. Estrogen activity as a preventive and therapeutic target in thyroid cancer // *Biomed.Pharmacother.* - 2012. - Vol. 66. - P. 152-158.
67. Rajoria Sh., Suriano R., Georg A. et al. Molecular target based combinational therapeutic approaches in thyroid cancer // *J. Translat. Med.* - 2012. - Vol. 10. - P. 81.
68. Santin A., Furlanetto T. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation // *J. Thyroid Res.* - 2011. - Vol. 2011. - Article ID 875125.
69. Schlumberger M., Borget I., Nascimento C. et al. Treatment and follow-up of low-risk patients with thyroid cancer // *Nat. Rev. Endocrinol.* - 2011. - Vol. 7. - P. 625-628.
70. Shindo H., Amino N., Ito Y. et al. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy // *Thyroid.* - 2014. - Vol. 24. - P. 840-844.
71. Suriano R., George A., Shanmugan A. et al. Estrogen induced metastatic modulators MM-2 and MM-9 are targets of 3,3 -diindolylmethane in thyroid cancer // *PLOS ONE* . - 2011. - Vol. 6. - P. 15879.
72. Tafani M., Pucci B., Russo M. et al. Modulators of HIF1a and NFkB in cancer treatment: is it a rational approach for controlling malignant progression? // *Front. Pharmacol.* - 2013. - Vol. 12. - P. 13.
73. Tafani M., De Santis E., Coppola L. et al. Bridging hypoxia, inflammation and estrogen receptors in thyroid cancer progression // *Biomed. Pharmacother.* - 2014. - Vol. 68. - P. 1-5.
74. Takeichi N., Ito H., Haruta R. et al. Relation between estrogen receptor and malignancy of thyroid cancer // *Jpn. J. Cancer Res.* - 1991. - Vol. 82. - P. 19-22.
75. Tavangar S., Monajemzadeh M., Larijani B. Immunohistochemical study of estrogen receptors in 351 human thyroid glands // *Singapore Med. J.* - 2007. - Vol. 48. - P. 744-747.
76. Vaiman M., Olevson Y., Habler L. et al. The estrogen receptors in the papillary carcinoma of the thyroid gland // *Oncol. Reseach.* - 2009. - Vol. 8. - P. 537-540.
77. Vannucchi G., Perrino M., Rossi S. et al. The diagnosis of differentiated thyroid cancer during pregnancy or in two first year postpartum is a significant indicator of persistent disease // *Eur. J. Endocrinol.* - 2010. - Vol. 162. - P. 145-151.
78. Vini L., Hyer S., Prat B., Herner C. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy // *Eur. J. Endocrinol.* - 1999. - Vol. 140. - P. 404.
79. Vivacqua A., Bonifuglio D., Albanito L. et al. 17-beta estradiol, genistein and 4-hydroxytamoxifen induce the proliferation of thyroid cancer cells through G-protein-coupled receptor GPRSO // *Mol. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 70. - P. 1414-1423.
80. Xhaard C., Rubino C., Clero E. et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in young women in France :a population-based case-control study // *Am. J. Epidemiol.* - 2014. - Vol. 180. - P. 1007-1017.
81. Xu S., Chen G., Peng W. et al. Estrogen action on thyroid progenitor cells :relevant for pathogenesis of thyroid nodules? // *J. Endocrinol.* - 2013. - Vol. 218. - P.125-133.
82. Yao R., Chiu C., Strugnal S. et al . Gender differences in thyroid cancer: a critical review // *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* - 2011. - Vol. 6. - P. 215-243.
83. 82. Yasmeen S., Cress R., Xing G. et al. Thyroid cancer in pregnancy // *Intern.J.Gynecol.Obstet.* - 2005. - Vol. 91. - P.15-20.
84. Zane M., Catalono V., Scavo E. et al. Estrogens and stem cells in thyroid cancer // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* - 2014. - Vol. 25. - P. 124.
85. Zeng Q., Chen G., Vlantis A. et al. The contributions of estrogen receptor isoforms to the development of papillary and anaplastic thyroid carcinomas // *J. Pathology.* - 2008. - Vol. 214. - P. 425-433.
86. Zou C., Yu S., Xu Z. et al. ERR augments HIF1 signaling by directli interacting with HIF-1a in normoxic and hypoxic prostate cancer cells // *J. Pathol.* - 2014. - Vol. 233. - P. 61-73.

Поступила в редакцию 12.01. 2015 г.

*E.A.Valdina¹, E.V.Tsyrlina², R.A.Chernikov¹,
L.M.Berstein²*

Estrogen-dependence of thyroid cancer

¹N.I.Pirogov National Medical and Surgical Center

²N.N.Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

Epidemiological, experimental and clinical data are presented on the role of estrogen in the genesis, growth and spread of thyroid cancer. There are discussed possible ways of estrogen action - receptor, postreceptor (transcription) and genotoxic. The data on the study of the level of estradiol receptors and their subtypes in normal thyrocytes and thyroid cancer cells are provided. According to some authors the presence of ER α and the absence of ER β are associated with more aggressive course of papillary thyroid cancer.

Key words: thyroid cancer, estrogens, estrogen receptor