

Влияние гипо- и гипертиреоза на выживаемость больных диссеминированным раком яичника

И. В. Соболев^{1, 2}, Р. И. Глушаков^{3, 4}, А. Э. Протасова^{5, 6}, П. Д. Шабанов^{2, 3}, М. Э. Колпакова⁷, Н. И. Тапильская^{4, 8}

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

²ФГБУН «Институт экспериментальной медицины» РАН; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁷ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁸ФГБУН «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» РАН; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

Контакты: Иван Викторович Соболев sobol548@inbox.ru

Введение. Негенотипные эффекты тиреоидных гормонов, опосредованные через воздействие на мембранный рецептор CD51/CD61, выражаются в активации атипической клеточной пролиферации, стимуляции опухолевого ангиогенеза и клеточной миграции. В связи с данными клеточными эффектами тиреоидный статус онкологических пациентов может иметь прогностическое значение.

Цель исследования — оценить влияние тиреоидного статуса (гипо-, эу- и субклинического гипертиреоза) на суррогатные маркеры выживаемости (длительность безрецидивного периода) больных раком яичников (РЯ) III стадии.

Материалы и методы. В исследование включено 128 больных РЯ III стадии в возрасте 45–70 лет, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Всем пациенткам до начала специального лечения был определен тиреоидный статус путем исследования уровней тиреоидных гормонов в крови и выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы. Все пациентки получили комбинированное лечение РЯ (циторедуктивная операция и адъювантная полихимиотерапия по схеме таксол (паклитаксел) + карбоплатин с эффектом ремиссии заболевания, после чего за ними осуществлялось наблюдение. В случаях подтверждения рецидива заболевания и/или смерти пациентки определялась продолжительность безрецидивного периода.

Результаты. Медиана времени до прогрессирования составила 13,5; 17,8 и 11,1 мес для эу-, гипо- и гипертиреоидной групп соответственно, при этом достоверные различия в показателях безрецидивного периода имели место между эу- и гипотиреоидными группами ($p = 0,0206$) и между гипер- и гипотиреоидными группами ($p = 0,0156$).

Выводы. Гипотиреоз, выявленный до начала специального лечения злокачественного новообразования, в группе больных с диссеминированным РЯ III стадии является благоприятным прогностическим фактором течения заболевания, что проявляется в увеличении продолжительности безрецидивного периода.

Ключевые слова: рак яичника, выживаемость, гормоны щитовидной железы, гипотиреоз

Для цитирования: Соболев И. В., Глушаков Р. И., Протасова А. Э. и др. Влияние гипо- и гипертиреоза на выживаемость больных диссеминированным раком яичника. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):58–65.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-58-65



Hypo- and hyperthyroidism and survival of ovarian cancer patients

I. V. Sobolev^{1, 2}, R. I. Glushakov^{3, 4}, A. E. Protasova^{5, 6}, P. D. Shabanov^{2, 3}, M. E. Kolpakova⁷, N. I. Tapilskaya^{4, 8}

¹Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia; 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Sciences; 12 Akademika Pavlova St., Saint Petersburg 197376, Russia;

³S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

⁵Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

⁶I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁷I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6/8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁸D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproduction, Russian Academy of Sciences;
3 Mendeleevskaya Liniya, Saint Petersburg 199034, Russia

Background. The non-genomic effects of thyroid hormones, mediated through exposure to the membrane receptor CD51/CD61, are expressed in the activation of atypical cell proliferation, stimulation of tumor angiogenesis and cell migration. In connection with these cellular effects, the thyroid status of cancer patients can have prognostic value.

The aim of study: to assess the effect of thyroid status on disease-free survival of patients with stage III ovarian cancer (OC).

Materials and methods. Prospective trial with eligibility criteria for the inclusion and exclusion of participants was conducted. The study included 128 patients with stage III OC aged 45 to 70 years. All patients before treatment was determined thyroid status by examining the serum levels of thyroid hormones and performing an ultrasound examination of the thyroid gland. All patients received a comprehensive treatment of OC, including surgery and chemotherapy, and have complete remission following after treatment. After confirming the recurrence of the disease and/or death of the patient, the duration of the disease-free survival was determined.

Results. Medians disease-free survival were 13.5 months, 17.8 months and 11.1 months for the euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid groups, respectively, while significant differences in the medians disease-free survival occurred between the euthyroid and hypothyroid groups ($p = 0.0206$) and between the hypo- and hyperthyroid groups ($p = 0.0156$).

Conclusions. Patients with hypothyroidism before the treatment of advanced OC have better disease-free survival. Thyroid status is independent favorable prognostic factor for survival in OC.

Key words: ovarian cancer, survival, thyroid hormones, hypothyroidism

For citation: Sobolev I. V., Glushakov R. I., Protasova A. E. et al. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(4):58–65. (In Russ.).

Введение

Рак яичника (РЯ) является 7-й по частоте причиной смерти женщин от всех видов злокачественных опухолей. В мире ежегодно погибают от РЯ около 140 000 женщин [1]. Отсутствие программ эффективно-го скрининга РЯ, бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях являются причинами того, что удельный вес первично выявленных диссеминированных форм РЯ достигает 70 %, летальность на 1-м году наблюдения составляет около 30 %, а общая 5-летняя выживаемость больных не превышает 30 % [2]. Максимально эффективное лечение диссеминированного РЯ основано на сочетании оптимальной хирургической агрессии (циторедуктивной операции) и системного лекарственного противоопухолевого лечения с использованием комбинированной схемы цитостатиков (препараты таксанового ряда + препараты платины) [3]. Однако существующие протоколы лечения больных РЯ не учитывают значение гормональных маркеров, отражающих их системное влияние на все процессы жизнедеятельности организма, включая клетки опухоли и ее микроокружения.

В последние 10 лет было установлено, что у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций тиреоидный статус (эу-, гипо- и гипертиреоз, в том числе субклинический), определенный в начале лечения злокачественного новообразования и/или изменения последнего в процессе противоопухолевой терапии, является прогностическим фактором ответа на лечение и/или выживаемости.

Цель исследования – оценить влияние тиреоидного статуса (гипо-, эу- и субклинического гипертиреоза) на суррогатные маркеры выживаемости (длительность безрецидивного периода) больных РЯ III стадии.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено проспективное клиническое наблюдение за 128 больными серозным РЯ III стадии. Всем пациенткам до начала специального лечения был определен тиреоидный статус путем исследования крови методом иммуноферментного анализа на содержание тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина, свободного трийодтиронина, антител к тиреоглобулину, антител к тиреопероксидазе, а также выполнения ультразвукового исследования щитовидной железы. При подозрении на диффузный токсический зоб проводили исследование крови на наличие антител к рецептору ТТГ. Определяющим параметром в определении функциональной активности щитовидной железы являлся уровень ТТГ.

Критерии включения в исследование:

- возраст на момент начала специального лечения от 45 до 70 лет включительно;
- наличие морфологически верифицированного РЯ III стадии;
- серозный или недифференцированный гистологический тип опухоли;
- проведение комбинированного лечения в объеме оптимальной циторедуктивной операции и не менее

- 6 циклов адъювантной полихимиотерапии по схеме ТСб (паклитаксел + карбоплатин);
- клиническая ремиссия после первичного лечения;
- наличие данных о тиреоидном статусе до начала специального лечения РЯ;
- отсутствие алкоголизма, наркомании, психиатрических заболеваний в анамнезе.

Критерии исключения из исследования:

- возраст пациентки на момент начала лечения менее 45 или более 70 лет;
- наличие злокачественного новообразования, включая карциному *in situ*, любой другой локализации;
- болезни крови, выявленные в любой момент участия в клиническом наблюдении;
- наличие алкоголизма, наркомании, психиатрических заболеваний в анамнезе;

- тромбоэмболия, острый инфаркт миокарда, инсульт, зарегистрированные до начала клинического наблюдения;
- положительные результаты обследования на серологические маркеры вируса иммунодефицита человека, сифилиса, положительный анализ на гепатиты В и С;
- наличие тяжелой и/или суб- и декомпенсированной соматической патологии;
- сахарный диабет 1-го типа или инсулинзависимый диабет 2-го типа, ожирение II и более степени (индекс массы тела (по Кетле) >34,9 кг/м²).

Клиническая характеристика включенных в исследование пациенток приведена в табл. 1.

Наблюдение за пациентками. Все включенные в исследование пациентки получили комплексное лечение

Таблица 1. Клиническая характеристика больных раком яичников III стадии, n (%)

Table 1. Clinical characteristics of patients with stage III ovarian cancer, n (%)

Показатель Parameter	Тиреоидный статус Thyroid status		
	Эутиреоз (n = 80) Euthyroidism (n = 80)	Гипотиреоз (n = 29) Hypothyroidism (n = 29)	Гипертиреоз (n = 19) Hyperthyroidism (n = 19)
Степень злокачественности опухоли: Tumor grade:			
G ₁	1 (1,3)	2 (6,9)	—
G ₂	1 (1,3)	1 (3,4)	—
G ₃	78 (97,5)	26 (89,7)	19 (100)
Гистологический тип опухоли: Histological tumor type:			
серозная карцинома serous carcinoma	78 (97,5)	28 (96,6)	16 (84,2)
недифференцированная карцинома undifferentiated carcinoma	2 (2,5)	1 (3,4)	3 (15,8)
Неoadъювантная химиотерапия: Neoadjuvant chemotherapy:			
не проводилась (было первичное хирургическое лечение) none (primary surgical treatment)	11 (13,8)	4 (13,8)	2 (10,5)
2 цикла 2 cycles	59 (73,8)	22 (75,9)	15 (78,9)
3 цикла 3 cycles	10 (12,5)	3 (10,3)	2 (10,5)
Хирургическое лечение: Surgical treatment:			
оптимальная циторедуктивная операция optimal cytoreductive surgery	64 (80,0)	24 (82,8)	16 (84,2)
неоптимальная циторедуктивная операция с выполнением повторной циторедуктивной операции suboptimal cytoreductive surgery with repeated cytoreductive surgery	16 (20,0)	5 (17,2)	3 (15,8)
Адъювантная химиотерапия: Adjuvant chemotherapy:			
6 циклов 6 cycles	64 (80,0)	24 (82,8)	16 (84,2)
8 циклов 8 cycles	16 (20,0)	5 (17,2)	3 (15,8)

(см. табл. 1), после чего наблюдались 1 раз в 3 мес; внеплановые визиты осуществлялись в случае подозрения на рецидив заболевания. Во время каждого приема выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование и определение индекса ROMA на основании уровней опухолеассоциированных антигенов СА-125 и НЕ4. В случае подозрения на рецидив при необходимости выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости и/или диагностическую лапароскопию. После морфологического подтверждения рецидива заболевания и/или смерти пациентки определяли продолжительность безрецидивного периода.

Статистический анализ результатов исследования.

Статистический анализ проводили в соответствии с методическими рекомендациями по оценке качества статистического анализа в клинических исследованиях. Критический уровень статистической значимости традиционно был принят за 0,05. Для сравнения показателей выживаемости между группами проводили исследование кумулятивных данных суррогатных маркеров выживаемости (продолжительность безрецидивного периода). С учетом данных выборки (малые группы) достоверность между подгруппами оценивали с помощью логарифмического рангового критерия (тест Мантеля–Кокса) и обобщенного теста Гехана–Бреслоу–Вилкоксона (сравнение различий по медианной продолжительности безрецидивного периода). Относительный риск события оценивали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 .

Этические правила и нормы. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи и другими применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации. Протокол наблюдения за пациентками и программа обследования одобрены локальным этическим комитетом.

Результаты

Длительность безрецидивного периода пациенток на момент начала противоопухолевого лечения приведена в табл. 2.

Средние значения длительности безрецидивного периода составили 15,00; 18,75 и 11,08 мес для эу-, гипо- и гипертиреоидной групп соответственно, при этом достоверные различия в показателях длительности безрецидивного периода имели место между эу- и гипотиреоидной группами.

При выполнении графического анализа с построением кривых выживаемости Каплана–Мейера (см. рисунок) с помощью пакета статистических программ получены сходные результаты.

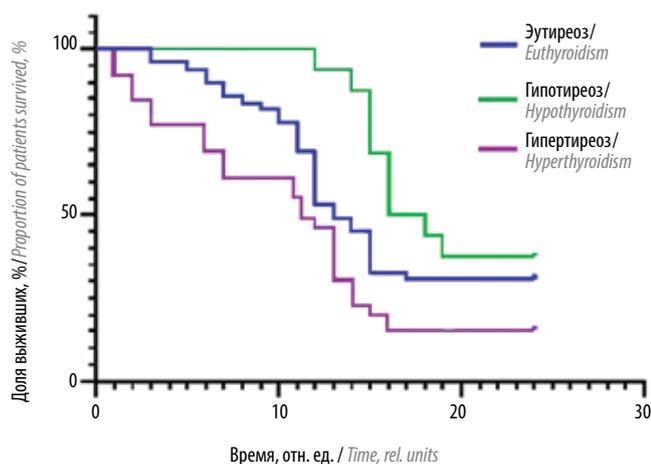
Медианы времени до прогрессирования составили 13,5; 17,8 и 11,1 мес для эу-, гипо- и гипертиреоидной групп соответственно.

Таблица 2. Длительность безрецидивного периода больных раком яичников III стадии, отличающихся по тиреоидному статусу, на момент начала противоопухолевого лечения

Table 2. Duration of relapse-free period in patients with stage III ovarian cancer depending on their thyroid status at the moment of treatment initiation

Показатель Parameter	Тиреоидный статус Thyroid status		
	Эутиреоз (n = 80) Euthyroidism (n = 80)	Гипотиреоз (n = 29) Hypothyroidism (n = 29)	Гипертиреоз (n = 19) Hyperthyroidism (n = 19)
Средняя длительность безрецидивного периода, мес Mean duration of relapse-free period, months	15,00	18,75*	11,08**
Стандартное отклонение Standard deviation	6,736	4,465	7,365
Стандартная ошибка среднего Standard error	0,9623	1,116	2,043

* Гипотиреоз против эутиреоза, $p = 0,0419$.
** Гипертиреоз против эутиреоза, $p = 0,0720$.
* Hypothyroidism vs euthyroidism, $p = 0.0419$.
** Hyperthyroidism vs euthyroidism, $p = 0.0720$.



Построенные по методу Каплана–Мейера кривые выживаемости больных раком яичников III стадии в зависимости от тиреоидного статуса на момент начала лечения

Kaplan–Meyer survival curves for patients with stage III ovarian cancer depending on their thyroid status at the moment of treatment initiation

Результаты статистического сравнения длительности безрецидивного периода у пациенток приведены в табл. 3.

Таким образом, наличие гипотиреоза в начале лечения диссеминированного РЯ приводит к достоверному увеличению показателя времени до прогрессирования заболевания.

Следует отметить, что при анализе за период наблюдения среди пациенток с гипертиреозом было зарегистрировано 6 случаев тромбоэмболии легочной артерии, из которых 5 случаев закончились летальным исходом, в то время как среди остальных групп выявлено только 2 случая тромбоэмболии в нормотиреоидной группе. Эти данные свидетельствуют о том, что субклинический гипертиреоз увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений.

Результаты оценки риска развития тромбоэмболических осложнений в группах приведены в табл. 4.

На основании сравнения частоты встречаемости признака установлено, что наличие субклинического гипертиреоза до начала лечения диссеминированного РЯ увеличивает риск тромбоэмболии легочной артерии не менее чем в 10 раз.

Обсуждение

Негеномные механизмы действия тиреоидных гормонов включают активацию через расположенный на клеточной мембране интегрин $\alpha\upsilon\beta^3$, что приводит к активации митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), фосфотидил-инозитол-3-киназы (PI3K) и серин-треониновой киназы (Src-киназы). Активация МАРК-зависимых путей трансдукции сопровождается последующим фосфорилированием специфических сериновых протеаз нуклеопротеинов, что в конечном

итоге способствует ангиогенезу, атипической клеточной пролиферации и миграции клеток [4]. Крайне важной для гормонозависимых процессов является способность тиреоидных гормонов через систему вторичных мессенджеров стимулировать специфическое фосфорилирование серина (Ser-118) в α -изоформе рецептора к эстрогену в отсутствие специфического лиганда (эстрогенов), что приводит к активации транскрипции эстрогензависимых генов [5].

Описанные эстрогеноподобные эффекты имеют важное значение для опухолей, экспрессирующих рецепторы эстрогенов, к которым относятся люминальный рак молочной железы, рак эндометрия 1-го патогенетического варианта и 50 % злокачественных новообразований яичника. По данным систематического обзора, более 50–70 % всех эпителиальных опухолей яичника экспрессируют рецепторы эстрогенов [6].

Сравниваемые группы Groups compared	Уровень значимости, <i>p</i> Significance, <i>p</i>
Логарифмический ранговый критерий (тест Мантеля–Кокса) Log-rank test (Mantel–Cox test)	
Гипотиреоидная против эутиреоидной Hypothyroid vs euthyroid	0,0893
Гипертиреоидная против эутиреоидной Hyperthyroid vs euthyroid	0,1052
Гипертиреоидная против гипотиреоидной Hyperthyroid vs hypothyroid	0,0476
Обобщенный тест Гехана–Бреслоу–Вилкоксона Gehan–Breslow–Wilcoxon test	
Гипотиреоидная против эутиреоидной Hypothyroid vs euthyroid	0,0206
Гипертиреоидная против эутиреоидной Hyperthyroid vs euthyroid	0,0763
Гипертиреоидная против гипотиреоидной Hyperthyroid vs hypothyroid	0,0156

В научной литературе содержится крайне мало сведений о влиянии тиреоидного статуса на течение «естественной истории развития опухоли». Ретроспективный анализ, выполненный М. Nelson и соавт. у больных ($n = 155$) первичным плоскоклеточным раком головы и шеи, продемонстрировал корреляционную связь

Таблица 4. Относительный риск развития тромбозмембральных осложнений больных раком яичников III стадии, отличающихся по тиреоидному статусу, на момент начала противоопухолевого лечения

Table 4. Relative risk of thromboembolic complications in patients with stage III ovarian cancer depending on their thyroid status at the moment of treatment initiation

Сравниваемые группы Groups compared	Относительный риск Relative risk	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	χ^2	Точный тест Фишера (F-тест) Fisher's exact test	Уровень значимости, p^* Significance, p^*
Гипертиреозидная против эутиреозидной Hyperthyroid vs euthyroid	12,63	2,76–57,76	17,96	0,0005	<0,001
Гипертиреозидная против гипотиреозидной Hyperthyroid vs hypothyroid	Невыполнимо Not applicable	Невыполнимо Not applicable	10,47	0,002	0,002
Гипертиреозидная против эу- и гипотиреозидной Hyperthyroid vs euthyroid and hypothyroid	17,21	3,75–79,03	24,43	0,00012	<0,0001

*Для критерия χ^2 .
*For χ^2 .

между тиреоидным статусом и ответом на специальное лечение. У 75 пациентов с гипотиреозом отмечались бо́льшая продолжительность безрецидивного периода и более высокие показатели выживаемости, а также более низкий риск развития рецидива (относительный риск 0,49; 95 % доверительный интервал 0,28–0,88; $p = 0,02$) и смерти от данного злокачественного новообразования (относительный риск 0,30; 95 % доверительный интервал 0,17–0,52; $p < 0,001$) [7]. В нашем исследовании также получены достоверные показатели различия во времени до прогрессирования заболевания между пациентками с эу- и гипотиреозом, однако достоверных различий в выживаемости между группами пациенток с эу- и гипертиреозом не выявлено.

Большинство публикаций касаются воздействия противоопухолевых агентов на функционирование щитовидной железы, что в последующем отражается на показателях выживаемости. Индукция аутоиммунного тиреоидита по амиодароновому типу с последующим исходом в гипотиреоз [8] — один из наиболее частых эффектов многих противоопухолевых лекарственных средств: интерлейкинов, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и др. (табл. 5).

В клиническом наблюдении 15 онкологических больных, получающих иммунотерапию интерлейкином-2 и лимфокин-активированными киллерами по поводу распространенной меланомы или рака почки, у 5 из 7 пациентов с индуцированным гипотиреозом была достигнута полная ($n = 1$) или частичная ($n = 4$) ремиссия [9]. В исследовании P. Wolter и соавт. установлена корреляционная зависимость между сунитиниб-индуцированным гипотиреозом и показателями

выживаемости у больных раком почки: при наличии гипотиреоза в сравнении с эутиреозом установлено увеличение медианы времени до прогрессирования (10,3 мес против 3,6 мес) и общей выживаемости (18,2 мес против 6,6 мес) [10]. По сообщению M. Schmidinger и соавт., при анализе данных 87 пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб и сорафениб) по поводу метастатического рака почки, уровень объективных ответов (28,3 % против 3,3 %, $p < 0,001$), медиана времени без прогрессирования (17,0 мес против 10,8 мес) и медиана выживаемости (13,9 мес против не достигнутой на момент публикации данных) были достоверно выше в гипотиреозидной группе в сравнении с эутиреозидной [11]. В другом исследовании у пациентов с метастатическим раком почки, получавших лечение ингибиторами тирозинкиназы (сунитиниб и сорафениб), гипотиреозидная подгруппа ($n = 66$) демонстрировала более высокий уровень объективного ответа на лечение (49,2 %) и более высокие значения медианы времени до прогрессирования в сравнении с эутиреозидной группой: 16 и 6 мес соответственно, $p = 0,032$ [12]. С другой стороны, в проведенном R. Sabatier и соавт. проспективном исследовании больных раком почки ($n = 102$), получавших 6-месячный цикл сунитиниба, после окончания курса терапии у 54 (65 %) пациентов диагностирован индуцированный гипотиреоз; 52 (94,5 %) из 54 пациентов с повышением уровня ТТГ получали тироксин в индивидуально подобранной дозе, при этом медиана времени до прогрессирования между группами достоверно не отличалась: 18,9 и 15,9 мес для гипо- и эутиреозидной групп соответственно, $p = 0,94$ [13]. По данным T. Vasileiadis и соавт., раннее повышение уровня ТТГ

Таблица 5. Удельный вес развития индуцированного тиреоидита с исходом в гипотиреоз после проведения противоопухолевой терапии

Table 5. Proportion of patients who developed drug-induced thyroiditis resulted in hypothyroidism

Источник Author	Нозологическая форма Tumor type	Противоопухолевая терапия Antitumor therapy	Число пациентов Number of patients	Индукцированный гипотиреоз, n (%) Drug-induced hypothyroidism, n (%)
M. Nelson et al. [7]	Плоскоклеточный рак лор-органов Squamous cell carcinoma of the ENT organs	Цисплатин + фторурацил Cisplatin + fluorouracil	155	15 (9,7)*
N.I. Weijl et al. [9]	Почечно-клеточный рак, меланома Renal cell carcinoma, melanoma	Интерлейкин-2, лимфокин- активированные киллеры Interleukin-2, lymphokine-activated killers	15	7 (46,7)
P. Wolter et al. [10]	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	Сунитиниб Sunitinib	40	28 (70,0)
M. Schmidinger et al. [11]	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	Сунитиниб, сорафениб Sunitinib, sorafenib	87	30 (36,1)**/ 48 (55,2)***
L.M. Riesenbeck et al. [12]	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	Сунитиниб, сорафениб Sunitinib, sorafenib	83	66 (79,5)
R. Sabatier et al. [13]	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	Сунитиниб Sunitinib	102	54 (52,9)
T. Vasileiadis et al. [14]	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	Сунитиниб Sunitinib	70	30 (42,86)

*Через 9 мес после начала лечения.

**Через 2 мес после начала лечения.

***Через 6 мес после начала лечения.

*9 months after treatment initiation.

**2 months after treatment initiation.

***6 months after treatment initiation.

у больных метастатическим раком почки было связано с большими медианами времени без прогрессирования (11,92 мес против 8,82 мес, $p = 0,0476$) и общей выживаемости (22,03 мес против 9,47 мес, $p = 0,0011$) [14].

В 2003 г. А.А. Herbergs и соавт. сообщили, что индуцированный гипотиреоз легкой степени путем нарушения гормонообразования, полученного введением пропилтиоурацила, в сочетании со стандартным противоопухолевым лечением приводит к 3-кратному увеличению выживаемости пациентов с мультиформной глиобластомой по сравнению с больными, получающими стандартную терапию [15]. Позднее было выполнено сходное по дизайну исследование с получением схожих результатов — медиана времени до прогрессирования была значительно выше в группе

пациентов с гипотиреозом (5,0 и 2,7 мес соответственно, $p = 0,002$), а 6-месячный показатель времени без прогрессирования составил 33 и 0 % в гипо- и эутиреоидной группах соответственно [16].

Выводы

Гипотиреоз, выявленный до начала лечения диссеминированного РЯ, является одним из благоприятных прогностических факторов течения заболевания, что проявляется в увеличении продолжительности безрецидивного периода.

Субклинический гипертиреоз, выявленный до начала лечения диссеминированного РЯ, увеличивает риск тромбоэмболии легочной артерии, что необходимо учитывать в протоколах сопроводительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lokich E. Gynecologic cancer survivorship. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019;46(1):165–78. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.10.002.
- Jessmon P., Boulanger T., Zhou W., Patwardhan P. Epidemiology and treatment patterns of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(5):427–37. DOI: 10.1080/14737140.2017.1299575.
- Lheureux S., Gourley C., Vergote I., Oza A.M. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019;393(10177):1240–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2.
- Krashin E., Piekiełko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid hormones and cancer: a comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:59. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059.
- Tang H.Y., Lin H.Y., Zhang S. et al. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor. *Endocrinology* 2004;145:3265–72. DOI: 10.1210/en.2004-0308.
- Paleari L., DeCensi A. Endocrine therapy in ovarian cancer: where do we stand? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018;30(1):17–22. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000423.
- Nelson M., Hercbergs A., Rybicki L., Strome M. Association between development of hypothyroidism and improved survival in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(10):1041–6. DOI: 10.1001/archotol.132.10.1041.
- Glushakov R.I., Kozyrko E.V., Sobolev I.V. et al. Thyroid diseases and risk of non-thyroidal pathology. *Kazan Med J* 2017;98(1):77–84. DOI: 10.17750/KMJ2017-77.
- Weijl N.I., van der Harst D., Brand A. et al. Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1376–83. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.7.1376.
- Wolter P., Stefan C., Decallonne B. et al. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell cancer (RCC). *ASCO Meeting. Abstracts 5126, 2008.*
- Schmidinger M., Vogl U.M., Bojic M. et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? *Cancer* 2011;117(3):534–44. DOI: 10.1002/cncr.25422.
- Riesenbeck L.M., Bierer S., Hoffmeister I. et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World J Urol* 2011;29(6):807–13. DOI: 10.1007/s00345-010-0627-2.
- Sabatier R., Eymard J.C., Walz J. et al. Could thyroid dysfunction influence outcome in sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma? *Ann Oncol* 2012;23(3):714–21. DOI: 10.1093/annonc/mdr275.
- Vasileiadis T., Chrisofos M., Safioleas M. et al. Impact of sunitinib-induced hypothyroidism on survival of patients with metastatic renal cancer. *BMC Cancer* 2019;19(1):407. DOI: 10.1186/s12885-019-5610-8.
- Hercbergs A.A., Suh J.H., Lee S. et al. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study. *Anticancer Res* 2003;23(1B):617–26.
- Linetsky E., Hercbergs A.A., Dotan S. et al. Time to tumor progression (TTP) and quality of life (QOL) following propylthiouracil induction of chemical hypothyroidism in failed malignant gliomas. Abstracts from the World Federation of Neuro-Oncology Second Quadrennial Meeting and the Sixth Meeting of the European Association for Neuro-Oncology, Edinburgh, U.K., 2005.

Вклад авторов

И.В. Соболев, Р.И. Глушаков, А.Э. Протасова, П.Д. Шабанов, М.Э. Колпакова, Н.И. Тапильская: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

I.V. Sobolev, R.I. Glushakov, A.E. Protasova, P.D. Shabanov, M.E. Kolpakova, N.I. Tapilskaya: developing the research design, obtaining data for analysis and analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Э. Протасова/A.E. Protasova: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>

П.Д. Шабанов/P.D. Shabanov: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>

Н.И. Тапильская/N.I. Tapilskaya: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 08.10.2019. **Принята к публикации:** 28.11.2019.

Article submitted: 08.10.2019. **Accepted for publication:** 28.11.2019.