

Гіпотеза щодо ефектів супресивної терапії в пацієнтів із папілярними карциномами щитоподібної залози

М.Ю. Болгов,
О.В. Омельчук,
І.Р. Янчій

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Мета. Визначити ефективність використання супресивної терапії тиреоїдними гормонами (СТТГ) за даними госпітального реєстру та запропонувати оптимальні умови її використання. **Матеріал і методи.** Матеріалом дослідження стали результати спостереження за пацієнтами, яким була виконана тиреоїдектомія в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з приводу папілярної тиреоїдної карциноми. Умовами включення до групи аналізу була наявність даних: рівень ТТГ, дані радіойодтерапії, сонографічного дослідження та пункційної біопсії, якщо така виконувалась. Всього таких пацієнтів із терміном спостереження не менше ніж рік виявилось 2781. Середній термін спостереження в групі пацієнтів становив 5,8 року, максимальний – 31 рік. Пацієнтів із використанням СТТГ було 576, без використання супресії – 2205. Пацієнтів, у яких за час спостереження виникли рецидиви було 263. Порівнювались групи з використанням СТТГ та без такої за ознакою виникнення рецидивів. Аналіз термінів виникнення рецидивів проведено за окремими періодами від лікування (хірургічного чи радіойодом) до виникнення рецидиву. За такої умови в одного пацієнта могло бути кілька таких періодів. Порівняння термінів проводили за методикою Kaplan-Meier шляхом побудови відповідних кривих та розрахунку статистичної значущості розбіжностей між ними за методиками Log-Rank Test, Alternative Log-Rank Test, Wilcoxon Test та Tarone-Ware Test. **Результати.** Виявлено статистично значиму перевагу наявності рецидивів серед чоловіків, що збігається із загально визнаним фактом більшої агресивності в них усіх карцином щитоподібної залози (ЩЗ), та, зокрема, папілярних. За випадками використання СТТГ статистично значущої різниці за статтю не було виявлено. Розподіл за віком на час первинної операції (діти до 18 років та дорослі) та наявністю рецидиву виявив статистично значиму перевагу дітей, причому суттєву, хоча загальна кількість пацієнтів у віці до 18 років у досліджуваній групі становила лише 7,6%. Показано, що загальна кількість випадків рецидиву в групах із використанням СТТГ та без неї статистично не відрізнялась, але час виникнення рецидиву при аналізі за періодами був статистично значимо більший у групі з використанням СТТГ. **Висновки.** У випадках відсутності ефективності СТТГ, з огляду на негативні її наслідки, зокрема на саму пухлину через інтегрин $\alpha V\beta 3$, можливо розглядати перехід на замісну терапію тироксином. Автори пропонують гіпотезу, що використання СТТГ лише збільшує час виникнення проявів рецидиву, але не може впливати на факт їх виникнення.

Ключові слова: папілярна тиреоїдна карцинома, супресивна терапія тиреоїдними гормонами, замісна терапія тироксином.

Історія використання СТТГ має давній початок. Ще в 1896 р. George Thomas Beatson доповів про два випадки успішного лікування злоякісних пухлин gl. mamma препаратами ЩЗ [1]. Але першість у використанні тиреоїдних гормонів саме при злоякісних пухлинах ЩЗ, визнається за Thomas Dunhill, який у Леттсомських лекціях, прочитаних під егідою Лондонського медичного товариства в 1937 році, повідомив про успішне лікування двох пацієнтів [2]. З того часу кількість робіт, присвячених СТТГ, постійно збільшується і на сьогодні вона присутня в усіх сучасних рекомендаціях [3-5]. Чисельними дослідженнями неодноразово було підтверджено ефективність використання СТТГ у пацієнтів і високодиференційованими тиреоїдними карциномами (ВДТК) [6-8].

Поряд із цим, існують не менш численні публікації, впритул до останніх років, щодо негативних наслідків СТТГ на серцево-судинну, кісткову, м'язову, нервову та інші системи [9-11]. Зрозуміло, що ці дані поставили питання щодо меж застосування СТТГ. Так, ще наприкінці минулого століття David Coorer на основі спостереження за 617 пацієнтами з папілярним та 66 із фолікулярним раком ЩЗ, які спостерігалися протягом від 1,0 до 8,6 року, прийшов до висновку, що концепція про необхідність значного пригнічення тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) в пацієнтів із низьким ризиком не підтверджується, але така можливість зберігається в пацієнтів із високим ризиком [12]. Ця думка була неодноразово висвітлена різними дослідниками [7, 13, 14] та лягла в основу рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (The American Thyroid Association) 2015 року, де було запропоновано граничні значення ТТГ при СТТГ для груп із різним ризиком [3]. З того часу все більше публікацій стосуються диференційованого підходу щодо призначення СТТГ [15, 16].

Але сумніви щодо ефективності СТТГ також існують. Так, у докладному огляді історії та використання СТТГ визнається, що вона не завжди має успіх та низкою авторів ставиться під сумнів необхідність широкого її застосування у всіх пацієнтів [17]. Ще наприкінці минулого сторіччя було висловлено думку, що ТТГ є лише одним із багатьох чинників росту і що деякі пухлини ЩЗ ростуть незалежно від ТТГ, а інші навіть інгібуються ним, що вимагає дуже прискіпливого ставлення до призначення СТТГ [18].

У деяких публікаціях наголошується, що призначення СТТГ може не мати ефекту навіть для пацієнтів із високим ризиком [19]. У цьому контексті, на наш погляд, важливо зазначити, що певні сумніви в оптимальності теперішніх підходів до СТТГ висловлювались навіть авторами, на яких посилається АТА в рекомендаціях 2015 р. [20, 21]. На сьогодні є значна кількість робіт, у яких висловлюється думка щодо необхідності зменшення агресивності лікування ВДТК та ширшого використання органозбережних підходів та замісних доз тиреоїдних гормонів [22-24]. Однак в останні роки в літературі переважає думка щодо ефективності СТТГ у пацієнтів із ВДТК та обговорюються лише межі її застосування в пацієнтів із тими чи іншими ризиками, стадіями, ознаками [25, 26].

Таким чином, дослідження ефективності СТТГ та меж її застосування залишається актуальним та остаточно не вирішеним питанням. В одній з останніх публікацій Zhang et al. наголошують, що «наявні дані не підтверджують однозначно переваги цієї терапії», маючи на увазі саме СТТГ [27]. Наша клініка має великий досвід лікування пацієнтів із ВДТК упродовж багатьох десятиліть, зокрема після Чорнобильської катастрофи, що надає нам можливості оцінки віддалених результатів лікування цієї групи хворих та, зокрема, визначення ефективності та особливостей застосування СТТГ. Гіпотеза, яку було покладено в основу дослідження, полягала в тому, що СТТГ може пригнічувати темпи росту рецидивів та метастазів, але не може змінити сам факт їх наявності чи запобігти їх виникненню.

Матеріал і методи

Матеріалом дослідження стали результати спостереження за пацієнтами, яким була виконана тиреоїдектомія в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з приводу папілярної тиреоїдної карциноми (ПТК). Аналіз даних було проведено на основі інформації електронного реєстру пацієнтів, який працює в клініці та поліклініці з 1996 року і на сьогодні налічує понад 370 000 амбулаторних карток.

Умовами включення до групи аналізу була наявність даних про первинну операцію (із патогістологічним висновком «папілярна карцинома ЩЗ») та інформації про післяопераційне

Наукові гіпотези

спостереження: рівні ТТГ, дані радіойодтерапії, сонографічного дослідження та пункційної біопсії, якщо така виконувалась.

Усього таких пацієнтів із терміном спостереження не менше ніж рік виявилось 2781 (для зручності надалі ця група буде згадуватись як «група пацієнтів», на відміну від «групи періодів», про яку буде сказано згодом). Середній термін спостереження в групі пацієнтів становив 5,8 року, максимальний – 31 рік. Ознакою використання СТТГ вважали середній рівень ТТГ (референтні значення 0,4-4: мОд/л) нижче 0,2, враховуючи, що в цьому дослідженні ми не розподіляли пацієнтів окремо за групами ризику (у рекомендаціях АТА 2015 р. для низького, середнього та високого ризику пропонуються відповідно рівні: 0,5-2,0; 0,1-0,5 та менш як 0,1 мОд/л). За такої умови пацієнтів із використанням СТТГ було всього 576, без використання супресії – 2205. Пацієнтів, у яких за час спостереження виникли рецидиви було 263. Порівнювались групи з використанням СТТГ та без такої за ознакою виникнення рецидивів.

Другим питанням, на яке ми прагнули відповісти в межах цього дослідження, було порівняння термінів виникнення рецидивів при використанні СТТГ та без такої. Для цього були потрібні періоди, коли пацієнт спостерігався від проведення лікування до виникнення рецидиву. Проведення радіойодтерапії також враховували як етап лікування, бо вона могла впливати на пухлину, тобто також приводити до її знищення. Таким чином, було сформовано окремі періоди спостереження (від лікування до виникнення рецидиву) за якими проводилось порівняння («група періодів»). Зрозуміло, що в цю групу потрапили лише випадки наявності рецидивів (за пункційною біопсією, скануванням після радіойодтерапії чи патогістологічним висновком). За такої умови в одного пацієнта могло бути кілька таких періодів.

Для аналізу з електронного реєстру було відібрано тільки періоди з терміном понад рік, зважаючи на те, що менші скоріше за все були наслідком нерадикального лікування. Усього таких періодів із терміном більше як рік було 430. Періодів із використанням СТТГ було 143, без використання 287. Ознакою використання СТТГ, як і в першій групі, вважали середній рівень ТТГ нижче 0,2. Середня тривалість періодів спостереження становила 3,6 року, у групі з використанням СТТГ – 4,4 року, у групі без ви-

користання – 3,2 року. До групи періодів також включали тільки випадки ПТК.

Аналіз даних було проведено стандартними методами варіаційної статистики, зокрема використовувались порівняння з визначенням критерію χ^2 та побудова кривих за методикою Kaplan-Meier.

Дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетичного комітету ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (дозвіл від 12.04.2019 р., №28/1-КЕ), до основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 р. та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» №66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр.

Результати та обговорення

Для визначення ефективності СТТГ за ознакою виникнення рецидиву було проаналізовано групу пацієнтів (2781 випадок). На початку оцінювали загальні характеристики цієї групи, зокрема за наявністю рецидиву та статтю (**табл. 1**). Статистично значуща перевага наявності рецидивів серед чоловіків збігається із загальноновизнаним фактом більшої агресивності в них карцином взагалі, та ПТК зокрема, але в нашій групі ця перевага була дуже суттєвою з вірогідністю помилки не більше 0,5%.

У контексті запланованого аналізу, важливою характеристикою групи був також розподіл пацієнтів за використанням СТТГ серед чоловіків та жінок. Вірогідної різниці не було, тобто можна вважати, що за використанням СТТГ чоловіки та жінки не відрізнялись (**табл. 2**).

Розподіл за віком на час первинної операції (діти до 18 років та дорослі) та наявністю рецидиву виявив статистично значиму перевагу дітей, при чому суттєву, хоча загальна кількість пацієнтів у віці до 18 років у досліджуваній групі становила лише 7,6% (**табл. 3**).

Таблиця 1. Характеристика групи пацієнтів із ПТК за ознакою виникнення рецидиву і статтю, n (%)

Table 1. Characteristics of the patient group with papillary thyroid carcinoma (PTC) according to the sign of relapse and sex, n (%)

| Групи Groups | Всього In total | Чоловіча Male | Жіноча Female | χ^2 | p |
|-----------------------------------|--------------------|------------------|------------------|----------|--------|
| Без рецидивів Without relapses | 2518 (90,54) | 429 (87,02) | 2089 (91,30) | 8,7 | <0,005 |
| Рецидиви Relapses | 263 (9,46) | 64 (12,98) | 199 (8,70) | | |
| Всього In total | 2781 (100,00) | 493 (100,00) | 2288 (100,00) | | |

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів із ПТК за використанням СТТГ та статтю, n (%)

Table 2. Distribution of patients with PTC according to the use of thyroid hormone suppression therapy (THST) and sex, n (%)

| Групи Groups | Всього In total | Чоловіча Male | Жіноча Female | χ^2 | p |
|--------------------------|--------------------|------------------|------------------|----------|-------|
| СТТГ THST | 576 (20,71) | 101 (20,49) | 475 (20,76) | 0,02 | >0,05 |
| Без СТТГ Without THST | 2205 (79,29) | 392 (79,51) | 1813 (79,24) | | |
| Всього In total | 2781 (100,00) | 493 (100,00) | 2288 (100,00) | | |

Таблиця 3. Розподіл дітей (до 18 років) та дорослих із ПТК за наявністю рецидиву, n (%)

Table 3. Distribution of children (up to 18 years) and adults with PTC according to the presence of relapse, n (%)

| Групи Groups | Всього In total | Діти Children | Дорослі Adult | χ^2 | p |
|-----------------------------------|--------------------|------------------|------------------|----------|--------|
| Без рецидивів Without relapses | 2518 (90,54) | 179 (84,83) | 2339 (91,01) | 8,7 | <0,005 |
| Рецидиви Relapses | 263 (9,46) | 32 (15,17) | 231 (8,99) | | |
| Всього In total | 2781 (100,00) | 211 (100,00) | 2570 (100,00) | | |

Треба зауважити, що переважна кількість дітей у нашій клініці спостерігалась після аварії на Чорнобильській АЕС, починаючи з 90-х років та вже на початку XXI сторіччя їх кількість почала зменшуватись, але і досі не досягла дочорнобильського рівня (**рис. 1**).

На думку переважної більшості дослідників (та нашу) вже і не досягне, причому, у першу чергу, за рахунок покращення діагностики та виявлення маленьких новоутворень на більш ранніх стадіях.



Рис. 1. Динаміка кількості операцій на ЩЗ та лімфовузлах шії з приводу карцином ЩЗ в дітей за даними госпітального реєстру

Fig. 1. Dynamics of the number of surgical interventions on the thyroid gland and neck lymph nodes for thyroid carcinoma in children according to the data of hospital registry

Було також проведено порівняння груп дітей до 18 років та дорослих за використанням СТТГ (**табл. 4**).

Таблиця 4. Розподіл дітей до 18 років та дорослих із ПТК за використанням СТТГ, n (%)

Table 4. Distribution of children under 18 years of age and adults with PTC by use of THST, n (%)

| Групи Groups | Всього In total | Діти Children | Дорослі Adult | χ^2 | p |
|--------------------------|--------------------|------------------|------------------|----------|--------|
| СТТГ THST | 576 (20,71) | 64 (30,33) | 512 (19,92) | 12,87 | <0,001 |
| Без СТТГ Without THST | 2205 (79,29) | 147 (69,67) | 2058 (80,08) | | |
| Всього In total | 2781 (100,00) | 211 (100,00) | 2570 (100,00) | | |

Перевага використання СТТГ у дітей виявилась дуже значною з вірогідністю помилки не більше 0,1%.

Головним питанням у цьому дослідженні було порівняння випадків із використанням СТТГ та без нього в пацієнтів за відсутності та наявності рецидивів ПТК. Хоча відсоток випадків без рецидивів і є більшим при використанні СТТГ,

Наукові гіпотези

ця перевага не є статистично значимою та складає лише 0,54% (табл. 5).

Аналогічне порівняння було проведено по групі дітей та підлітків (табл. 6). Хоча значення χ^2 було трохи вищим, ніж за всією групою, але статистично значимої різниці окремо по групі дітей також не було виявлено.

Таблиця 5. Розподіл пацієнтів із ПТК за використанням СТТГ та наявністю рецидиву, n (%)

Table 5. Distribution of patients with PTC according to the use of THST and the presence of relapse, n (%)

| Групи Groups | Всього In total | Без СТТГ Without THST | СТТГ THST | χ^2 | p |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------|----------|-------|
| Без рецидивів Without relapses | 2518 (90,54) | 1994 (90,43) | 524 (90,97) | 0,16 | >0,05 |
| Рецидиви Relapses | 263 (9,46) | 211 (9,57) | 52 (9,03) | | |
| Всього In total | 2781 (100,00) | 2205 (100,00) | 576 (100,00) | | |

Таблиця 6. Розподіл дітей (до 18 років) із ПТК за використанням СТТГ та наявністю рецидиву, n (%)

Table 6. Distribution of children (up to 18 years old) with PTC, according to the use of STWTH and the presence of relapse, n (%)

| Групи Groups | Всього In total | Без СТТГ Without THST | СТТГ THST | χ^2 | p |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------|----------|-------|
| Без рецидивів Without relapses | 179 (84,83) | 122 (82,99) | 57 (89,06) | 1,28 | >0,05 |
| Рецидиви Relapses | 32 (15,17) | 25 (17,01) | 7 (10,94) | | |
| Всього In total | 211 (100,00) | 147 (100,00) | 64 (100,00) | | |

Таким чином, по групі пацієнтів не було виявлено статистично значущої різниці в кількості рецидивів як при використанні СТТГ, так і без неї, зокрема й окремо за групою дітей до 18 років. Треба нагадати, що ми намагались охопити всі випадки, наявні в електронному реєстрі, щоб мати можливість аналізувати максимально довші періоди спостереження. Як було вже зазначено максимальний період становив 31 рік.

На сьогодні в переважній більшості публікацій (як зазначалось у розділі актуальності) ефективність використання СТТГ розподіляється за групами ризику відповідно до рекомендацій ATA 2015 р. [3]. Ми не мали технічної можливості провести порівняння всієї групи пацієнтів за всіма ознаками, які пропонуються для стратифікації ризику, у першу чергу тому, що за значною кількістю випадків вже не може бути зібрана необхідна інформація, але всі пацієнти з досліджуваної групи мають встановлені рубрики за класифікацією TNM сьомої редакції. Зазначимо також, що різниця між сьомою та восьмою рубрикаціями за TNM стосуються лише деяких нюансів розподілу між категоріями T3 та T4 (T1 та T2 не зазнали змін). Водночас, градації за категорією T у класифікації TNM є важливою ознакою агресивності пухлини.

Розподіл пацієнтів групи окремо за T1, T2 та сумісно T1+T2 (за класифікацією TNM) також не виявив статистично значущих розбіжностей у відсотках рецидивів між отримувачами СТТГ та тими, хто її не отримував ($p > 0,05$, як і в групі в цілому). Це погоджується з численними публікаціями про відсутність ефекту СТТГ в групах низького та середнього ризику за рекомендаціями ATA 2015 р.

Натомість у групі з категорією T3 за класифікацією TNM було виявлено статистично значущу різницю у виникненні рецидивів між тими, хто отримував СТТГ та тими, у кого проводилась лише замісна терапія (χ^2 6,01; $p < 0,025$). Ще навіть трохи більшу, хоч і незначно, статистичну значущість (χ^2 6,23) ми отримали в групі, де було поєднано пацієнтів із T3 та T4 (табл. 7).

Таблиця 7. Використання СТТГ та наявність рецидиву в пацієнтів із ПТК з категоріями T3 та T4 за класифікацією TNM, n (%)

Table 7. The use of STWTH and the presence of relapse in patients with PTC with categories T3 and T4 according to the TNM classification, n (%)

| Групи Groups | Всього In total | Без СТТГ Without THST | СТТГ THST | χ^2 | p |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------|----------|--------|
| Без рецидивів Without relapses | 491 (80,09) | 352 (77,71) | 139 (86,88) | 6,23 | <0,025 |
| Рецидиви Relapses | 122 (19,91) | 101 (22,29) | 21 (13,12) | | |
| Всього In total | 613 (100,00) | 453 (100,00) | 160 (100,00) | | |

Подальший всебічний аналіз групи пацієнтів із категоріями Т3 та Т4 за класифікацією TNM дозволив з'ясувати, що, якщо брати в розрахунок лише пацієнтів із терміном спостереження, починаючи з двох років, то статистична значущість у групах зникає (табл. 8).

Таблиця 8. Використання СТТГ та наявність рецидиву в пацієнтів із ПТК із терміном спостереження 2 роки та більше (категорії Т3 та Т4 за класифікацією TNM), n (%)

Table 8. The use of STWTH and the presence of relapse in patients with PTC with a follow-up period of 2 years or more (categories T3 and T4 according to the TNM classification), n (%)

| Групи Groups | Всього In total | Без СТТГ Without THST | СТТГ THST | χ^2 | p |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------|----------|-------|
| Без рецидивів Without relapses | 407 (86,97) | 276 (85,71) | 131 (89,73) | 1,43 | >0,05 |
| Рецидиви Relapses | 61 (13,03) | 46 (14,29) | 15 (10,27) | | |
| Всього In total | 468 (100,00) | 322 (100,00) | 146 (100,00) | | |

Зі збільшенням терміну спостереження (якщо скласти групу тільки з пацієнтів 3, 4, 5 і більше років) критерій χ^2 тільки зменшується, тобто різниця в групах стає все меншою. Так, порівнюючи використання СТТГ та наявності рецидиву в групі з терміном спостереження більше ніж 5 років критерій χ^2 становить вже 0,01 (табл. 9). Таким чином, і серед пацієнтів із категоріями Т3 та Т4 за класифікацією TNM статистичну значущість розбіжностей між використанням СТТГ та заміною терапією можна отримати лише на всій групі, яка включає випадки спостереження, починаючи з одного року. Треба також зауважити, що кількість випадків із терміном спостереження понад 5 років у нашій групі залишається достатньою для статистичного аналізу (найменше значення в таблиці даних дорівнює 10).

Серед дітей (до 18 років) проведення аналогічного порівняння тільки серед пацієнтів із категоріями Т3 та Т4 (за класифікацією TNM) за методикою χ^2 виявилось неможливим, бо випадків рецидиву при використанні СТТГ було лише 4, а мінімальне допустиме значення для проведення коректного розрахунку дорівнює 5 (табл. 10). Але за точним критерієм Фішера таке

порівняння можливе в цих групах і воно засвідчило відсутність статистично значущих розбіжностей (при однопрохідному тесті $p=0,12$; при двопрхідному $p=0,41$).

Таблиця 9. Використання СТТГ та наявність рецидиву в пацієнтів із ПТК із терміном спостереження більше 5 років (категорії Т3 та Т4 за класифікацією TNM), n (%)

Table 9. The use of STWTH and the presence of relapse in patients with PTC with a follow-up period of more than 5 years (categories T3 and T4 according to the TNM classification), n (%)

| Групи Groups | Всього In total | Без СТТГ Without THST | СТТГ THST | χ^2 | p |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------|----------|-------|
| Без рецидивів Without relapses | 244 (90,71) | 144 (90,57) | 100 (90,91) | 0,01 | >0,05 |
| Рецидиви Relapses | 25 (9,29) | 15 (9,43) | 10 (9,09) | | |
| Всього In total | 269 (100,00) | 159 (100,00) | 110 (100,00) | | |

Таблиця 10. Використання СТТГ та наявність рецидиву в пацієнтів до 18 років із ПТК із категоріями Т3 та Т4 за класифікацією TNM, n (%)

Table 10. The use of STWTH and the presence of relapse in patients under 18 years of age with PTC with categories T3 and T4 according to the TNM classification, n (%)

| Групи Groups | Всього In total | Без СТТГ Without THST | СТТГ THST | χ^2 | p |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------|----------|-------|
| Без рецидивів Without relapses | 77 (78,57) | 53 (75,71) | 24 (85,71) | 1,19 | >0,05 |
| Рецидиви Relapses | 21 (21,43) | 17 (24,29) | 4 (14,29) | | |
| Всього In total | 98 (100,00) | 70 (100,00) | 28 (100,00) | | |

Примітка: Точний тест Фішера (однопрохідний): 0,12; Точний тест Фішера (двопрохідний): 0,41.

Note: Fisher's exact test (one-tailed): 0.12; Fisher's exact test (two-tailed): 0.41.

Зрозуміло, що подальше обмеження групи (тільки пацієнтами з більшими термінами спостереження) не зможе бути коректно статистично обчислено через недостатню кількість випадків у групах.

Другим етапом нашого дослідження було порівняння термінів виникнення рецидивів при ви-

Наукові гіпотези

користанні СТТГ та без неї. Для цього, як було докладно описано в розділі матеріалів та методів, було створено групу періодів (від лікування до виникнення, точніше фіксації, рецидиву). Всього періодів із терміном рік та більше в електронному реєстрі знайдено 430 (143 з використанням СТТГ та 287 без).

Використовуючи дати початку та закінчення періоду (до виникнення рецидиву) проведено аналіз за методикою Kaplan-Meier, побудовано відповідні криві та розрахована статистична значущість розбіжностей між ними за методами Log-Rank Test, Alternative Log-Rank Test, Wilcoxon Test та Tarone-Ware Test (рис. 2). Виявлено статистично значиму різницю між кривими за всіма методиками розрахунку (отримано $p < 0,025$; $p < 0,01$). Тобто періоди виникнення рецидиву були статистично значимо більшими при використанні СТТГ.

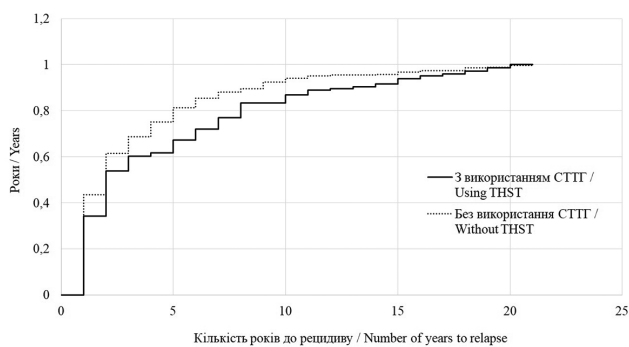


Рис. 2. Порівняння термінів виникнення рецидивів при використанні СТТГ та без неї (430 випадків із терміном спостереження рік та більше)

Примітка: Лог-ранг тест = 5,035 ($p < 0,025$), Альт. Лог-ранг тест = 7,242 ($p < 0,010$), Тест Вілкоксона = 6,353 ($p < 0,025$), Тест Тароне-Вере = 7,659 ($p < 0,010$).

Fig. 2. Comparison of the relapse periods with and without THST (430 cases with a follow-up period of one year or more)

Note. Log-Rank Test = 5.035 ($p < 0.025$), Alt. Log-Rank Test = 7.242 ($p < 0.010$), Wilcoxon Test = 6.353 ($p < 0.025$), Tarone-Ware Test = 7.659 ($p < 0.010$).

Аналогічно було проведено побудову кривих у групі періодів із терміном виникнення рецидиву 2 роки та більше (рис. 3). У цій групі було 205 періодів (72 з використанням СТТГ та 133 без). Статистична значущість розбіжностей виявилась ще трохи більшою (отримано $p < 0,025$; $p < 0,01$; $p < 0,005$).

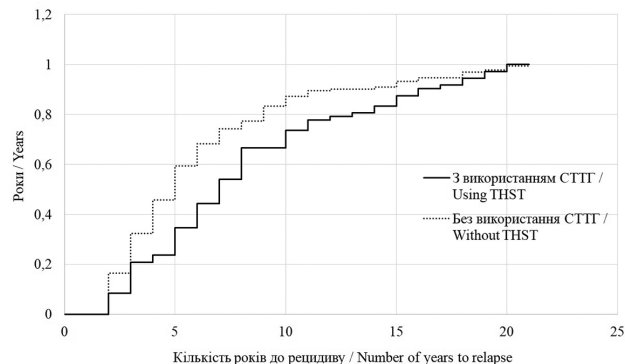


Рис. 3. Порівняння термінів виникнення рецидивів при використанні СТТГ та без неї (205 випадків із терміном спостереження 2 роки та більше)

Примітка: Лог-ранг тест = 5,480 ($p < 0,025$), Альт. Лог-ранг тест = 6,800 ($p < 0,010$), Тест Вілкоксона = 10,403 ($p < 0,005$), Тест Тароне-Вере = 9,778 ($p < 0,005$).

Fig. 3. Comparison of relapse periods with and without THST (205 cases with a follow-up period of 2 years or more)

Note. Log-Rank Test = 5.480 ($p < 0.025$), Alt. Log-Rank Test = 6.800 ($p < 0.010$), Wilcoxon Test = 10.403 ($p < 0.005$), Tarone-Ware Test = 9.778 ($p < 0.005$).

Таким чином, за результатами аналізу періодів виникнення рецидивів можна стверджувати, що вони статистично значимо довші за умови використання СТТГ. Із побудованих діаграм можна наочно бачити цю різницю та відповідні терміни затримки, які на різних ділянках складають від 1 до 5 років.

Як було заявлено на початку, наша гіпотеза щодо ефектів СТТГ полягала в тому, що наявні рецидиви не можуть зникнути під її впливом, а лише тільки уповільнити свої темпи зростання. Саме на підтвердження цієї гіпотези було проведено розрахунки за даними нашого госпітального реєстру та доведено, що терміни виникнення рецидивів при використанні СТТГ є статистично значимо більші, ніж при використанні замісної терапії (рис. 2 і 3). При цьому загальна кількість рецидивів статистично значимо не відрізнялась в більшості випадків (за всією групою (табл. 5), за групою дітей (табл. 6), за групами пацієнтів із категоріями T1, T2, T1+ T2 та T4 за класифікацією TNM). Тільки в групах із категорією T3 та T3+T4 за TNM (табл. 7) було виявлено статистично значиму різницю, яка, однак, зникає при збільшенні періоду спостереження до 2 років та більше (табл. 8 і 9). На наш погляд це може бути також опосередкованим свідчен-

ням того, що ріст рецидивів лише затримується, але не має зворотного напрямку під впливом СТТГ.

Треба наголосити, що сам факт впливу на пухлини у вигляді зменшення темпів їх росту, особливо на пухлини високого ризику, ми не тільки не заперечуємо, але й підтверджуємо в межах проведеного дослідження. Але, на наш погляд, принциповим є питання визначення умов необхідності проведення СТТГ, що безпосередньо пов'язано з нашим сучасним розумінням механізмів її дії. Здебільшого, до останніх років, переважає думка щодо доцільності використання СТТГ при пухлинах середнього та високого ризику [16, 26, 27].

Але ми знаходили в літературі обережні думки дещо іншого напрямку. Так, Coorer et al. пише «...пацієнтам із низьким ризиком слід дозволяти, щоб їхні рівні ТТГ підвищувалися до нормального діапазону після того, як залишкова хвороба була виключена за допомогою візуалізації та/або стимульованого вимірювання тиреоглобуліну...» [28]. Хоча мова йде про пацієнтів із низьким ризиком, важливо зазначити, що акцент зроблено на відсутності залишкової хвороби. У роботі Do Cao et al. є такі слова: «...пригнічення ТТГ $<0,1$ мОд/л корисне для пацієнтів з імовірним мікроскопічним або макроскопічним захворюванням...» [29]. Як можна бачити в основі показів до СТТГ автори поклали імовірне захворювання, а не ступінь ризику.

І ще одне твердження заслуговує на нашу увагу, а саме Łacka et al.: «...супресивна терапія інгібує прогресування карциноми в пацієнтів із очевидними або залишковими новоутвореннями...» [30]. Автори, зокрема, пропонують використовувати неповну супресію для пацієнтів низького ризику (ТТГ: 0,1-0,3 мОд/л), але з позицій розгляду запропонованої гіпотези важливо, що автори вказують саме на інгібування пухлини, а не її знищення.

Наберемося сміливості стверджувати, що клініцистам, які мають безпосередню справу з хворими, на інтуїтивному рівні за практичним досвідом зрозуміло, що пригнічення стимуляції ТТГ не може попередити пухлинний процес, як і повернути його назад. Але ґрунтовні дослідження на великих клінічних масивах даних неухільно підтверджують, що відсоток рецидивів при використанні СТТГ є меншим, ніж без неї, що і було приводом до включення її в рекомендації. І

вона безумовно має свою ділянку застосування, зокрема у випадках метастазів у легенях, чи взагалі в усіх тих, коли є ознаки залишкової хвороби.

На наш погляд ці випадки можна достатньо чітко окреслити:

- коли пацієнту планується повторний курс радіоїодтерапії;
- коли пацієнту за будь-яких сторонніх обставин відкладається хірургічне лікування;
- коли радикальне лікування (хірургічне чи радіоїодом) не може бути проведено чи не має ефекту (тут СТТГ є паліативним методом, який, щонайменше, сприяє подовженню життя хворого).

Що ж до інших випадків (переважної їх більшості), а саме коли ми вважаємо лікування проведеним у достатньому обсязі та плануємо лише спостереження, СТТГ може не використовуватись (чи не повинна використовуватись). Безумовно, виникає ризик раніше отримати дані про рецидив захворювання, але якщо клініциста (чи хворого) запитати, що краще: взнати раніше про рецидив та почати його лікування, чи довше про це просто не знати? Відповідь нам здається не завжди буде в бік очікування та фактично залишення пухлини в організмі ще на декілька років. Власне за цей період можуть з'явитися нові вогнища ураження.

Враховуючи всі викладені результати та думки стає принципово важливою відповідь на питання: чи може СТТГ попередити/запобігти росту пухлини, чи тільки його уповільнити? Ми розуміємо, що впевнена відповідь може бути дана лише в контексті визначення конкретних молекулярних механізмів, що не є нашим фахом, але запропонувати гіпотезу ми взяли на себе сміливість та провели пошук джерел щодо зв'язку рівня ТТГ та пухлинного процесу.

Є багато досліджень, які визначають зв'язок рівня ТТГ зі злоякісністю новоутворень ЩЗ [31, 32]. Це може бути додатковим аргументом позитивного впливу СТТГ – якщо підвищений рівень ТТГ корелює зі злоякісністю, то його пригнічення може мати зворотний вплив. Але, висловлюються також деякі обмеження цього зв'язку. Так, зокрема, за результатами метааналізу, зазначається, що підвищений рівень ТТГ мав позитивну кореляцію з ПТК та, водночас, зворотну кореляцію з фолікулярними [33]. Дослідження, проведене у 2020 р. за участю 3973 учасників, засвідчило, що за наявності автоімунного

Наукові гіпотези

тиреїдиту вже не було зв'язку між концентрацією ТТГ та ризиком розвитку ВДТК [34].

Беручи до уваги всі наявні напрямки пошуку механізмів дії та ефектів ТТГ на пухлини (і не тільки ЩЗ), ми не могли обійти увагою низку робіт щодо впливу тиреоїдних гормонів. У 1976 р. Kapdi et al. досліджували зв'язок між отриманням добавок ЩЗ та раком молочних залоз, та прийшли до висновку про наявність такого зв'язку: «...захворюваність на рак молочної залози серед тих, хто отримував добавки для ЩЗ, становила 33%, а серед тих, хто не отримував добавки, тільки 9,25%...» [35].

Але Mustacchi et al. у 1977 р. висловили протилежну думку, тобто про відсутність такого зв'язку [36]. Ми знайшли також дві публікації 1984 р. з діаметрально протилежними висновками щодо впливу добавок ЩЗ на рак молочної залози (причому Brinton LA та Fraumeni JF присутні в переліку авторів в обох статтях, а в одній Brinton LA є першим) [37, 38]. Ці дані можна було б віднести до казуїстичних, але за результатами нашого пошуку наведені публікації виявились першими серед великої кількості різноманітних досліджень впливу тиреоїдних гормонів на пухлини різної локалізації та механізмів такого впливу.

Публікація 2005 р. Bergh et al. вважається поворотною у виявленні нового механізму дії гормонів ЩЗ [39]. Повідомлення, що інтегрин, відомий як $\alpha(V)\beta(3)$, має специфічний сайт, який діє як поверхневий рецептор клітини для гормону ЩЗ, змінило традиційне уявлення про те, що тиреоїдні гормони діють тільки через ядерні рецептори. З того часу ефекти, зумовлені взаємодією з традиційними рецепторами, були названі «геномними», а всі інші ефекти – «позагеномними». Слід зазначити, що інтегрин $\alpha V\beta 3$ має специфічний локус для трийодтироніну та інший локус для тетраїодтироніну (T_4).

У тому ж 2005 р. було повідомлено про тетраїодтироїдну кислоту (Тетрак), яка здатна інгібувати негеномні ефекти T_4 , та зазначено, що однією з особливих властивостей інтегрину $\alpha V\beta 3$ є те, що T_4 зв'язується з дуже високою спорідненістю, а трийодтиронін є слабким лігандом, тоді як для ядерних рецепторів справедливо зворотне. Це показує, що T_4 не просто попередник трийодтироніну, а «живе своїм власним життям». У роботі також підкреслено, що гормонами ЩЗ опосеред-

ковується ангиогенез, який, відіграє ключову роль у рості пухлин [40].

Як зворотний бік впливу тиреоїдних гормонів на пухлинний процес можна навести публікації щодо зв'язку гіпотиреозу зі зниженим ризиком раку молочних залоз [41], плоскоклітинного раку голови та шиї [42], раку легень [43], легень та простати [44] та багато інших. У дослідженні 2023 р. Wang et al. зазначено, що за результатами статистичного аналізу не було виявлено доказів прямого причинного впливу рівня раку легень на ризик гіпотиреозу, але виявлено, що гіпотиреоз чинить захисну дію на аденокарциному і плоскоклітинний рак легень. Ці дані, які не стосуються безпосередньо карцином ЩЗ, наведено на підтвердження того факту, що вплив тиреоїдних гормонів на пухлинні процеси має достатньо широке коло дослідників і активно вивчається впритул до сьогодення.

Але найбільш важливими в контексті механізмів дії СТТГ є безумовно дослідження пацієнтів із тиреоїдними карциномами. У цікавій статті Lin et al. повідомлено, що активація інтегрину $\alpha V\beta 3$ на фізіологічному рівні T_4 спричиняє проліферативний стимул та зниження апоптотичної здатності в культурах клітин папілярних та фолікулярних карцином ЩЗ [45]. Автори стверджують, що в деяких пацієнтів СТТГ може чинити стимулюючу дію на ріст залишкової пухлини навіть за відсутності ТТГ.

У дослідженні Mousa et al. також прийшли до висновку, що клітини диференційованого раку ЩЗ реагують на фізіологічні рівні T_4 підвищеною проліферацією та існує ймовірність того, що лікування T_4 може стимулювати проліферацію пухлинних клітин у випадках коли СТТГ не змогла зупинити захворювання [46].

Ця думка підтверджується також Davis et al., та зазначається, що проліферативний механізм ініціюється на клітинній поверхні рецептора T_4 на інтегрині $\alpha V\beta 3$ (рецепторі, за допомогою якого гормон також інгібує р53-залежний апоптоз у пухлинних клітинах) [47]. При рецидивуючих ВДТК із задовільним пригніченням ендогенного ТТГ існує можливість того, що пухлина більше не залежить від ТТГ і, що T_4 став критичним фактором росту раку.

На основі отриманих даних про нові механізми дії тиреоїдних гормонів було запропоновано використання Тетраку для пригнічення пухлин в експерименті та вже отримано позитивні

результати [48]. Це тільки додає впевненості в тому, що механізм дії тиреоїдних гормонів через інтегрин $\alpha V\beta 3$ (позагеномний) існує та фактично стає рубіконом на шляху використання СТТГ, яка базується тільки на геномних ефектах гормонів. Треба додати, що позагеномний механізм дії тиреоїдних гормонів при СТТГ розглядається також як можлива окрема причина розвитку нетиреоїдних карцином [49].

Таким чином, висловлена гіпотеза щодо впливу СТТГ лише на темпи росту пухлини (зокрема ПТК, за якою було проведено розрахунки) має достатнє підґрунтя, зокрема через підтверджені позагеномні механізми дії. Щодо впливу СТТГ на метастазування, то складність цього процесу поки що не дозволяє зробити обґрунтовані висновки [50]. Тим не менше, Lu et al. зазначили, що «...ріст, стимульований ТТГ, є передумовою, але недостатньою для виникнення метастатичного раку...» [51]. У дослідженні Moeller et al. на моделях гризунів зазначено, що тиреоїдні гормони стимулювали ріст і метастазування пухлинних трансплантатів, тоді як гіпотиреоз мав протилежні ефекти [52]. Тобто достатніх підстав вважати, що СТТГ унеможлиблює чи навіть затримує метастатичний процес на сьогодні в науковців немає, тоді як можливий негативний вплив СТТГ, зокрема й безпосередньо на пухлину, навпаки, можна вважати доведеним.

Висновки

Використання СТТГ збільшує термін виявлення рецидиву (якщо він є) та ймовірно не запобігає його виникненню, чому після проведення радикального лікування її використання може бути обмежено.

Очікувати ефективність СТТГ має сенс наперед за все у випадках наявності залишкової хвороби, а саме перед повторними курсами радіоїодтерапії, при вимушеному відстроченні операції та у випадках неоперабельності;

У випадках відсутності ефективності СТТГ, з огляду на негативні її наслідки, зокрема на саму пухлину через інтегрин $\alpha V\beta 3$, можливо розглядати перехід на замісну терапію тироксином;

Потрібні подальші дослідження щодо чіткіших рекомендацій щодо використання СТТГ та застосування Тетраку в клінічній практиці.

Список використаної літератури

1. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Trans Med Chir Soc Edinb.* 1896;15:153-79.
2. Dunhill T.P. The surgery of the thyroid gland: the Lettsomian lectures. *Trans Med Soc Lond,* 60 (1937), pp. 234-82.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
4. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczyński M, Bible KC, Duntas LH, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid.* 2019 Jan;29(1):7-26. doi: 10.1089/thy.2017.0129.
5. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg.* 2020 Mar;271(3):e21-e93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.
6. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994 Nov;97(5):418-28. doi: 10.1016/0002-9343(94)90321-2.
7. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006 Dec;16(12):1229-42. doi: 10.1089/thy.2006.16.1229.
8. Wu Z, Xi Z, Xiao Y, Zhao X, Li J, Feng N, et al. TSH-TSHR axis promotes tumor immune evasion. *J Immunother Cancer.* 2022 Jan;10(1):e004049. doi: 10.1136/jitc-2021-004049.
9. Altuntaş SÇ, Hocaoğlu Ç. Effects of chronic suppression or over-suppression of thyroid-stimulating hormone on psychological symptoms and sleep quality in patients with differentiated thyroid cancer. *Horm Metab Res.* 2021 Oct;53(10):683-691. doi: 10.1055/a-1639-1024.
10. Lee JC, Song BS, Kang YM, Kim YR, Kang YE, Lee JH, et al. Effect of thyroid-stimulating hormone suppression on muscle function after total thyroidectomy in patients with thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 10;12:769074. doi: 10.3389/fendo.2021.769074.
11. Ku EJ, Yoo WS, Lee EK, Ahn HY, Woo SH, Hong JH, et al. Effect of TSH suppression therapy on bone mineral density in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Nov 19;106(12):3655-3667. doi: 10.1210/clinem/dgab539.
12. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998 Sep;8(9):737-44. doi: 10.1089/thy.1998.8.737.
13. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002;34(7-8):554-64. doi: 10.1080/078538902321117760.
14. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010 Feb;20(2):135-46. doi: 10.1089/thy.2009.0311.
15. Schlumberger M, Lebouilleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Mar;17(3):176-88. doi: 10.1038/s41574-020-00448-z.
16. Drugda J, Čáp J, Kosák M, Gabalec F. Levothyroxine suppressive therapy in differentiated thyroid cancer treatment. *Vnitř Lek.*

Наукові гіпотези

- 2023 Spring;69(2):128-31. English. doi: 10.36290/vnl.2023.020.
17. Zafón C. TSH-suppressive treatment in differentiated thyroid cancer. A dogma under review. *Endocrinol Nutr*. 2012 Feb;59(2):125-30. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2011.10.002.
 18. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Clinical review 101: Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar;84(3):829-34. doi: 10.1210/jcem.84.3.5519.
 19. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1167-9. doi: 10.1210/jc.2007-2228.
 20. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):109-42. doi: 10.1089/thy.2006.16.109.
 21. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery*. 2011 Dec;150(6):1250-7. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.013.
 22. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4576-83. doi: 10.1210/jc.2010-0161.
 23. Reed R, Strumpf A, Martz TG, Kavanagh KJ, Fedder KL, Jameson MJ, et al. 2015 American Thyroid Association guidelines and thyroid-stimulating hormone suppression after thyroid lobectomy. *Head Neck*. 2021 Feb;43(2):639-44. doi: 10.1002/hed.26524.
 24. Lee JK, Ku EJ, Kim SJ, Kim W, Cho JW, Jung KY, et al. Effect of thyroid-stimulating hormone suppression on quality of life in thyroid lobectomy patients: interim analysis of a multicenter, randomized controlled trial in low- to intermediate-risk thyroid cancer patients (MASTER study). *Ann Surg Treat Res*. 2024 Jan;106(1):19-30. doi: 10.4174/astr.2024.106.1.19.
 25. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone suppression therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):227-237. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.008.
 26. Gigliotti BJ, Jasim S. Differentiated thyroid cancer: a focus on post-operative thyroid hormone replacement and thyrotropin suppression therapy. *Endocrine*. 2023 Oct 12. doi: 10.1007/s12020-023-03548-8.
 27. Zhang X, Tian L, Teng D, Teng W. The relationship between thyrotropin serum concentrations and thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 17;15(20):5017. doi: 10.3390/cancers15205017.
 28. Cooper DS. TSH suppressive therapy: an overview of long-term clinical consequences. *Hormones (Athens)*. 2010 Jan-Mar;9(1):57-9. doi: 10.14310/horm.2002.1259.
 29. Do Cao C, Wémeau JL. Risk-benefit ratio for TSH-suppressive Levothyroxine therapy in differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Feb;76(1 Suppl 1):S47-52. doi: 10.1016/S0003-4266(16)30014-2.
 30. Łacka K. Leczenie L-tyroksyna zróżnicowanego raka tarczycy [Treatment with L-thyroxine for differentiated thyroid carcinoma]. *Wiad Lek*. 2001;54 Suppl 1:368-72. Polish.
 31. Goretzki PE, Koob R, Koller T, Simon R, Branscheid D, Clark OH, et al. The effect of thyrotropin and cAMP on DNA synthesis and cell growth of human thyrocytes in monolayer culture. *Surgery*. 1986 Dec;100(6):1053-61.
 32. Golbert L, de Cristo AP, Faccin CS, Farenzena M, Folgierini H, Graudenz MS, et al. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLoS One*. 2017 Nov 16;12(11):e0188123. doi: 10.1371/journal.pone.0188123.
 33. Hu N, Li ZM, Liu JF, Zhang ZZ, Wang LS. An overall and dose-response meta-analysis for thyrotropin and thyroid cancer risk by histological type. *Oncotarget*. 2016 Jul 26;7(30):47750-9. doi: 10.18632/oncotarget.10282.
 34. Paparodis RD, Bantouna D, Karvounis E, Imam S, Jaume JC. Higher TSH Is not associated with thyroid cancer risk in the presence of thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(7):dgaa237. doi: 10.1210/clinem/dgaa237.
 35. Kapdi CC, Wolfe JN. Breast cancer. Relationship to thyroid supplements for hypothyroidism. *JAMA*. 1976 Sep 6;236(10):1124-7. doi: 10.1001/jama.236.10.1124.
 36. Mustacchi P, Greenspan F. Thyroid supplementation for hypothyroidism. An iatrogenic cause of breast cancer? *JAMA*. 1977 Apr 4;237(14):1446-7.
 37. Brinton LA, Hoffman DA, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Relationship of thyroid disease and use of thyroid supplements to breast cancer risk. *J Chronic Dis*. 1984;37(12):877-93. doi: 10.1016/0021-9681(84)90062-6. PMID: 6526927.
 38. Hoffman DA, McConahey WM, Brinton LA, Fraumeni JF Jr. Breast cancer in hypothyroid women using thyroid supplements. *JAMA*. 1984 Feb 3;251(5):616-9.
 39. Bergh JJ, Lin HY, Lansing L, Mohamed SN, Davis FB, Mousa S, et al. Integrin alphaVbeta3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. *Endocrinology*. 2005 Jul;146(7):2864-71. doi: 10.1210/en.2005-0102.
 40. Incerpi S. Thyroid hormones: rapid reply by surface delivery only. *Endocrinology*. 2005 Jul;146(7):2861-3. doi: 10.1210/en.2005-0394.
 41. Wang B, Lu Z, Huang Y, Li R, Lin T. Does hypothyroidism increase the risk of breast cancer: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020 Aug 6;20(1):733. doi: 10.1186/s12885-020-07230-4.
 42. 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 Oct;132(10):1041-6. doi: 10.1001/archotol.132.10.1041.
 43. Wang X, Liu X, Li Y, Tang M, Meng X, Chai Y, et al. The causal relationship between thyroid function, autoimmune thyroid dysfunction and lung cancer: a mendelian randomization study. *BMC Pulm Med*. 2023 Sep 11;23(1):338. doi: 10.1186/s12890-023-02588-0.
 44. Hellevik AI, Asvold BO, Bjoro T, Romundstad PR, Nilsen TI, Vatten LJ. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Feb;18(2):570-4. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0911.
 45. Lin HY, Tang HY, Shih A, Keating T, Cao G, Davis PJ, et al. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic. *Steroids*. 2007 Feb;72(2):180-7. doi: 10.1016/j.steroids.2006.11.014.
 46. Mousa SA, Hercbergs A, Lin HY, Keating KA, Davis PJ. Actions of Thyroid Hormones on Thyroid Cancers. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 21;12:691736. doi: 10.3389/fendo.2021.691736.
 47. Davis PJ, Hercbergs A, Luidens MK, Lin HY. Recurrence of differentiated thyroid carcinoma during full TSH suppression: is the tumor now thyroid hormone dependent? *Horm Cancer*. 2015 Feb;6(1):7-12. doi: 10.1007/s12672-014-0204-z.
 48. Yalcin M, Dyskin E, Lansing L, Bharali DJ, Mousa SS, Bridoux A, et al. Tetraiodoacetic acid (tetrac) and nanoparticulate tetrac arrest growth of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1972-80. doi: 10.1210/jc.2009-1926.
 49. Hercbergs A, Mousa SA, Lin HY, Davis PJ. What is thyroid function in your just-diagnosed cancer patient? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 17;14:1109528. doi: 10.3389/fendo.2023.1109528.
 50. Castaneda M, den Hollander P, Kuburich NA, Rosen JM, Mani SA. Mechanisms of cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2022 Dec;87:17-31. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.10.006.
 51. Lu C, Zhao L, Ying H, Willingham MC, Cheng SY. Growth activation alone is not sufficient to cause metastatic thyroid cancer in a mouse model of follicular thyroid carcinoma. *Endocrinology*. 2010 Apr;151(4):1929-39. doi: 10.1210/en.2009-1017.
 52. Moeller LC, Führer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Mar 22;20(2):R19-29. doi: 10.1530/ERC-12-0219.

Список скорочень

АТА – Американська тиреоїдна асоціація (American Thyroid Association)

ВДТК – високодиференційована тиреоїдна карцинома

ПТК – папілярна тиреоїдна карцинома
СТТГ – супресивна терапія тиреоїдними гормонами
ТТГ – тиреотропний гормон
Т₄ – тетраїодтиронін
ЩЗ – щитоподібна залоза

Hypothesis on effects of suppressive therapy in patients with papillary thyroid carcinoma

M.Yu. Bolgov, O.V. Omelchuk, I.R. Yanchiy

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The aim. To determine the effectiveness of the use of thyroid hormone suppressive therapy (TSH suppressive therapy) according to the data of the hospital register and to propose optimal conditions for its use. **Material and methods.** The study material was based on the results of observation of patients who underwent thyroidectomy at the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» regarding papillary thyroid carcinoma (PTC). The conditions for inclusion in the analysis group were the availability of data: TSH level, data from radioiodine therapy, sonographic examination and puncture biopsy, if such was performed. In total, there were 2781 such patients with a follow-up period of at least a year. The average follow-up period in the group of patients was 5.8 years, the maximum was 31 years. There were 576 patients using TSH suppressive therapy, 2205 without using suppression. There were 263 patients who experienced relapses during follow-up. Groups with and without TSH suppressive therapy were compared based on the occurrence of relapses. The analysis of the timing of the occurrence of relapses was carried out in separate periods from treatment (surgical or radioiodine) until the occurrence of relapse. Moreover, one patient could have several such periods. Comparison of terms was carried out using the Kaplan-Meier method by constructing the corresponding curves and calculating the statistical significance of the differences between them using the Log-Rank Test, Alternative Log-Rank Test, Wilcoxon Test and Tarone-Ware Test methods. **Results.** A statistically significant advantage in the presence of relapses among men was revealed, which coincides with the generally accepted fact that all thyroid carcinomas and, in particular, papillary carcinomas are more aggressive in them. No statistically significant difference was found in cases of TSH suppressive therapy, use. The distribution by age at the time of the primary surgery (children under 18 years of age and adults) and the presence of relapse revealed a statistically significant advantage for children, and a significant one, although the total number of patients under the age of 18 years in the study group was only 7.6%. It was shown that the total number of relapse cases in the groups with and without TSH suppressive therapy was not statistically different, but the time of relapse when analyzed by period was statistically significantly longer in the group using TSH suppressive therapy. **Conclusions.** In cases where TSH suppressive therapy is not effective, taking into account its negative consequences, including the tumor itself through the $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ integrin, a switch to thyroxine replacement therapy can be considered. The authors propose a hypothesis that the use of TSH suppressive therapy only increases the time of recurrence manifestations, but does not affect the fact of their occurrence.

Keywords: thyroid hormone suppressive therapy, papillary thyroid carcinoma, thyroxine replacement therapy, recurrence of papillary carcinoma.

Для цитування: Болгов МЮ, Омельчук ОВ, Янчій ІР. Гіпотеза щодо ефектів супресивної терапії в пацієнтів із папілярними карциномами щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2024;29(1):66-77. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.66.

Адреса для листування: Болгов Михайло Юрійович, mikebolgov@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Омельчук Олександр Вікторович, завідувач відділення хірургії, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Янчій Іван Романович, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0003-0600-5833.

Особистий внесок: Болгов М.Ю. – ідея, аналіз літератури, участь в обробці матеріалу та оформленні статті; Омельчук О.В. – аналіз літератури, збір та аналіз даних, участь в оформленні статті; Янчій І.Р. – аналіз літератури, участь в обробці матеріалу та редагуванні статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Удосконалення діагностики, лікування, до- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах воєнного часу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації 0123U100762).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 27.01.2024 р.; перероблена 14.02.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р.

For citation: Bolgov MYu, Omelchuk OV, Yanchiy IR. Hypothesis on effects of suppressive therapy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endokrynologia*. 2024;29(1):66-77. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.66.

Correspondence address: Bolgov Mychailo Yuriyovich, mikebolgov@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bolgov Mychailo Yuriyovich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9011-9982.; Omelchuk Oleksiy Viktorovych, chief of the department of surgeon, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Yanchiy Ivan Romanovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Resercher of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0003-0600-5833.

Personal contribution: Bolgov M.Yu. – research concept and design, analysis of results; Omelchuk O.V. – preparation and writing of the article; Yanchiy I.R. – collection of literature data.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Improvement of diagnosis, treatment, pre- and postoperative tactics of management of combined thyroid pathology in residents of Ukraine in wartime conditions» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (State registration № 0123U100762).

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received January 27, 2024; revised February 14, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.