

УДК 616.441:616.22-006.6-08-035

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОРТАНИ

Ворожцова И.Н.<sup>1</sup>, Мухамедов М.Р.<sup>2</sup>, Черкасова М.А.<sup>1</sup>, Латыпова В.Н.<sup>1</sup><sup>1</sup> *Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*<sup>2</sup> *НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск*

### РЕЗЮМЕ

Щитовидная железа (ЩЖ) является важным эндокринным органом, оказывающим значимое воздействие как в перинатальном периоде, так и на протяжении всей жизни человека, участвуя в регуляции метаболизма. Наиболее частый вариант тиреоидной дисфункции – гипотиреоз, который влечет за собой нарушения в работе различных органов и систем, включая психоэмоциональную сферу. Это может усугублять течение сопутствующих заболеваний, в частности – онкологических процессов.

Среди опухолей головы и шеи первое место по частоте встречаемости занимает рак гортани. Несмотря на доступность данной локализации для визуализирующих методов диагностики, более 50% случаев выявляются на III и IV стадиях, что влечет за собой необходимость проведения расширенных калечащих операций, которые приводят к нарушению или потере важнейших функций: дыхательной, глотательной, речевой, вызывая длительную или стойкую нетрудоспособность. Это делает рак гортани значимой медико-социальной и экономической проблемой.

Одним из ведущих методов лечения рака гортани является дистанционная гамма-терапия на область шеи. При этом в зону облучения неизбежно попадает ЩЖ, которая может принимать на себя более 50% суммарной очаговой дозы. Наиболее частым исходом постлучевого воспаления является фиброз тиреоидной ткани вследствие поражения сосудистого русла и гибели тиреоцитов с развитием гипофункции ЩЖ, что влечет за собой усугубление стрессового состояния, вызванного онкологическим процессом и агрессивной противоопухолевой терапией, неблагоприятно влияя на течение постоперационного периода.

Несмотря на то что диагностика гипофункции ЩЖ достаточно проста, а заместительная терапия L-тироксином доступна, многие врачи не проводят определение тиреоидного статуса у онкологических пациентов, либо включают в обследование не весь спектр необходимых показателей.

Таким образом, чрезвычайно актуален вопрос своевременного выявления гипотиреоза при лечении рака гортани, что позволит в ранние сроки назначить адекватное лечение и снизить частоту осложнений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак гортани, щитовидная железа, гипотиреоз, гемитиреоидэктомия, лучевая терапия.

Нормальное функционирование щитовидной железы (ЩЖ) крайне важно в любой период жизни человека. На этапе перинатального развития это подразумевает правильное формирование нервной системы и внутренних органов, а у взрослых людей тиреоидные гормоны обеспечивают регуляцию метаболических процессов, оказывают анаболическое действие на жировую и мышечную ткань (включая миокард) [1]. Кроме того, щитовидная железа может выступать как один из компонентов общей системы адаптации организма к условиям стресса [2].

Наиболее частым вариантом нарушения тиреоидной функции является гипотиреоз [3]. Его клинические проявления крайне разнообразны: от отеков, вызванных избыточным накоплением гиалуроновой ки-

ских процессов, оказывают анаболическое действие на жировую и мышечную ткань (включая миокард) [1]. Кроме того, щитовидная железа может выступать как один из компонентов общей системы адаптации организма к условиям стресса [2].

Наиболее частым вариантом нарушения тиреоидной функции является гипотиреоз [3]. Его клинические проявления крайне разнообразны: от отеков, вызванных избыточным накоплением гиалуроновой ки-

✉ *Черкасова Мария Александровна*, тел. 8-923-423-3443; e-mail: m.cherks@gmail.com

слоты, и ухудшения репаративных процессов из-за замедления обмена веществ, до таких серьезных состояний, как сердечная недостаточность из-за снижения инотропного и хронотропного действия периферических гормонов ЩЖ, ухудшение дыхательной функции и нарушения репродуктивной функции под влиянием гормонального дисбаланса [4].

Еще одним немаловажным эффектом является влияние на психоэмоциональную сферу. При гипотиреозе страдают когнитивные способности, а также значительно снижается порог развития депрессии [5]. Более того, проведенные ранее исследования показали, что даже на фоне адекватной заместительной терапии качество жизни пациентов с гипотиреозом оказывается ниже в сравнении со здоровой популяцией [6, 7]. Эти факты необходимо учитывать в ситуациях, когда у пациентов на фоне тяжелого заболевания исходно снижен эмоциональный фон. Особого внимания заслуживает онкологическая патология, так как пациенты подвергаются агрессивной противоопухолевой терапии, а течение восстановительного периода может быть усугублено различными сопутствующими состояниями, в том числе – тиреоидной дисфункцией.

Рак гортани в настоящее время занимает первое место по распространенности среди опухолей головы и шеи. За последние десятилетия его доля в общей структуре онкологических заболеваний выросла почти вдвое [8, 9]. Несмотря на то, что новообразования этой локализации доступны визуализирующим диагностическим методикам, более чем у половины пациентов рак гортани выявляется на III (50,6%) и IV (15%) стадиях. Это связано как с поздним обращением пациентов, так и с неспецифичностью симптоматики, что зачастую приводит к ошибочным диагнозам и отдаляет обращение в онкологические учреждения [10, 11]. Поздняя диагностика влечет за собой необходимость проведения расширенных калечащих операций, которые приводят к нарушению или потере важнейших функций: дыхательной, глотательной, речевой [9]. Поскольку основная доля пациентов находится в возрастном интервале 50–65 лет, то рак гортани необходимо рассматривать не только как медико-социальную, но и как экономическую проблему, так как зачастую он становится причиной временной или стойкой потери трудоспособности [9]. Таким образом, рак гортани является многогранной проблемой, и для ее решения ведется как внедрение новых лечебных методик, так и разработка путей медицинской, социальной и психологической реабилитации.

Основными методами лечения рака гортани являются хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия, а также их различные комбинации. Лучевая

терапия, являясь наряду с оперативным вмешательством радикальным методом лечения, обладает несомненным преимуществом: ее меньшая травматичность позволяет сохранить функции гортани, в том числе и как социально важного органа [10]. До 97% больных злокачественными новообразованиями гортани подвергаются дистанционной  $\gamma$ -терапии, которая используется в качестве основного метода лечения на ранних стадиях заболевания и в составе комбинированной терапии [8, 12–14]. Стандартной методикой является облучение по схеме: 5 фракций в неделю в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр [14]. В настоящее время также актуальна методика мультифракционирования дозы, один из видов которой заключается в том, что сеансы облучения (РОД 1,1 Гр) проводятся дважды в день с интервалом в 6 ч. Это повышает вероятность воздействия на опухолевые клетки во время митоза. Метод расщепления дозы позволяет наращивать СОД без сопутствующего прогрессирования местных осложнений, таких как лучевые повреждения кожи, слизистой глотки и гортани, а также демонстрирует лучшие результаты в плане частоты метастазирования опухоли и 5-летней выживаемости пациентов [9, 14, 15].

При локализации злокачественного процесса в области головы и шеи лучевая терапия, помимо воздействия на опухоль, влечет за собой повреждение других органов, попадающих в зону облучения. Так, щитовидная железа неизбежно попадает в зону проводимой терапии и, несмотря на применение у всех больных защитных блоков, принимает на себя более 50% общей очаговой дозы [12, 16]. Во многих публикациях приводятся данные, свидетельствующие о том, что лучевая терапия вызывает значительные функциональные и структурные изменения в ЩЖ [16–21].

Среди механизмов повреждающего действия лучевой терапии выделяют прямое цитостатическое воздействие на тиреоциты и сосуды ЩЖ. В острую (первые 24 ч после облучения) стадию развивается повреждение эндотелиальных клеток, отделение их от базальной мембраны с дальнейшим запуском механизма их апоптоза, нарушение проницаемости капилляров с развитием отека и лимфоцитарной инфильтрации, запуском каскада провоспалительных цитокинов [22]. В позднюю стадию (через несколько месяцев после облучения) цитостатическое действие радиации на ткань ЩЖ вызывает порозность стенок капилляров, развитие телеангиэктазий, снижение митотической активности, коллапс капилляров, истончение базальной мембраны, увеличение активности фибробластов, облитерацию мелких капилляров, гибель тиреоцитов, что приводит к нарушению ее функции [12, 20, 22,

23].

В последующем развиваются фиброзные изменения в ткани железы, усугубляющие функциональные нарушения [12, 22].

Наиболее частым исходом лучевого воспаления является пострадиационный гипотиреоз [8, 17, 21, 24–27]. Основными факторами риска его развития являются: женский пол, предоперационное облучение, суммарная доза облучения более 40 Гр, площадь облучения более 7 см<sup>2</sup>, распространение опухоли на щитовидную железу, а также расширенная ларингэктомия, которая зачастую включает резекцию ЩЖ. Также отмечена обратная зависимость между СОД и длительностью латентного периода до развития гипотиреоза. Связь развития гипотиреоза с возрастом пациентов или стадией рака достоверно не доказана [13, 28]. По поводу роли химиотерапии в развитии пострадиационного гипотиреоза нет однозначного мнения: ряд авторов отмечают ее положительное воздействие, но чаще отмечается, что проведение химиотерапии никак не влияет на развитие гипотиреоза [8, 17, 18, 29–31]. По результатам зарубежных исследований, частота гипотиреоза выше при проведении комбинированной терапии (27–89% по разным данным), но он развивается также и после проведения лучевой терапии без хирургического вмешательства [13, 32, 33]. Гипотиреоз подразделяется на субклинический, характеризующийся повышением тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальных уровнях тироксина и трийодтиронина, и манифестный, когда на фоне повышенного тиреотропина отмечается снижение периферических тиреоидных гормонов. Соотношение между биохимическим (скрытым) и клиническим гипотиреозом неодинаково по результатам различных исследований, однако специалисты из разных стран сходятся во мнении, что чаще развивается субклинический гипотиреоз [29, 33–35].

Хирургическое лечение, являющееся одним из основных методов в лечении рака гортани, особенно при местно-распространенных стадиях процесса, нередко включает в себя резекцию ЩЖ, так как из-за анатомической близости зачастую имеется распространение опухоли на ткань железы. Нередко объем операции расширяется даже при отсутствии достоверных данных за опухолевую инвазию. Ретроспективная оценка гистологического материала, проведенная М.К. Gürbüz и соавт. [36], показала, что среди всех изученных в ходе данного исследования случаев частичного или полного удаления щитовидной железы, инвазия была выявлена лишь в 4,2% случаев. После удаления одной из долей у 22–34% пациентов развивается транзиторный гипотиреоз, который переходит в

эутиреоз в сроки до 28 мес после операции, однако в некоторых случаях он переходит в стойкий [23, 37, 38]. Предикторами развития тиреоидной дисфункции может служить высокий уровень ТТГ и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) до операции – была выявлена зависимость между исходными уровнями этих показателей

и долей пациентов, у которых развился гипотиреоз после гемитиреоидэктомии [38, 39]. Однако снижение функции ЩЖ выявляется и у тех пациентов, у которых железа была сохранена полностью, т.е. ларингэктомия является самостоятельным фактором риска развития гипотиреоза [40]. При этом не отмечается дополнительного негативного влияния от проведения паратрахеальной лимфодиссекции на частоту развития тиреоидной дисфункции [41].

В эксперименте доказано, что как гипер-, так и гипофункция щитовидной железы неблагоприятно влияют на организм, усугубляя состояние стресса [42], однако если состояние тиреотоксикоза имеет характерные клинические проявления, то гипотиреоз зачастую остается нераспознанным [32]. Оставаясь не выявленным, он может ухудшать течение послеоперационного периода: по данным R.L. Gal и соавт., у пациентов с гипотиреозом вдвое чаще наблюдаются осложнения, связанные с заживлением ран и формированием свищей [28]. Кроме того, снижение функции ЩЖ существенно ухудшает прогноз в плане голосовой реабилитации. Это обусловлено тем, что гортань является гормонозависимым органом. Различные дисфонические расстройства могут быть не только усугублены, но и вызваны нарушением тиреоидного статуса [43–45]. Пациенты со сниженной функцией щитовидной железы обладают меньшими адаптационными резервами, что, несомненно, ухудшает прогноз основного заболевания [2]. С учетом того, что ЩЖ является одним из органов, предрасположенных к развитию вторичного рака, индуцированного облучением, ее длительная стимуляция повышенным уровнем ТТГ может способствовать развитию злокачественной неоплазии в отдаленном периоде [46, 47]. Если же рассматривать облучение как самостоятельный фактор, предрасполагающий к появлению злокачественной неоплазии, то чаще такой эффект отмечается у детей и подростков, получающих лучевую терапию на область шеи [48, 49]. Морфологически опухоли в основном представлены высокодифференцированным папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы [50]. У взрослых лиц в исходе лучевого повреждения чаще развиваются гипотрофия и фиброз ЩЖ, вероятно, как исход постлучевого тиреоидита, а узловые образования, возникаю-

щие после радиотерапии, носят преимущественно доброкачественный характер [25, 48]. Такая разнородность, вероятно, связана с тем, что при СОД выше 30 Гр происходит гибель тиреоцитов, а при более низких дозах облучения возможна опухолевая трансформация клеток [19, 48].

Несмотря на то, что пострадиационный гипотиреоз утяжеляет течение основного заболевания и снижает качество жизни пациентов [6, 7, 51], его диагностике у онкологических больных не уделяется должного внимания. Рутинный скрининг функции ЩЖ на настоящий момент не входит в стандарты ведения пациентов с опухолями головы и шеи [16, 24, 52]. По результатам исследования, проведенного А.М. Lo Galbo и соавт. [53], было выявлено, что большинство врачей (участвовали онкологи, радиологи и онкохирурги) проводят определение тиреоидного статуса лишь при появлении у пациентов симптомов гипотиреоза, таких как слабость, набор веса, сухость кожи и появление запоров. Таким образом, у многих пациентов гипотиреоз мог быть не выявлен, так как носил скрытый характер, либо его неспецифические симптомы не были распознаны ни врачами, ни самими пациентами. К тому же, некоторые симптомы могли быть вызваны не нарушением тиреоидной функции, а проводимым лечением, либо носить искаженный характер (например, у пациентов с раком гортани отмечалась потеря веса из-за затрудненного глотания). Как в этом, так и в более раннем своем исследовании Lo Galbo указывает, что ни один врач не контролировал уровень антитиреоидных антител, хотя доказана их роль как предикторов развития гипотиреоза у пациентов с раком гортани и гортаноглотки [39, 53].

В заключение можно отметить, что пострадиационный гипотиреоз является частым осложнением лучевой терапии опухолей головы и шеи, в частности самой распространенной локализации – рака гортани. Неблагоприятные последствия облучения отмечаются как в раннем, так и в отдаленном периодах и включают в себя, помимо гипотиреоза, формирование доброкачественных узловых образований щитовидной железы. Гипотиреоз развивается из-за фиброза железистой ткани в исходе постлучевого воспаления. Несмотря на доступность и простоту диагностических методов, зачастую врачи не определяют функцию ЩЖ у онкологических больных, либо исследуют не весь необходимый спектр показателей, в результате чего гипотиреоз остается не выявленным, что отрицательно сказывается на течении основного заболевания и ухудшает качество жизни пациентов.

Таким образом, вопрос своевременной диагностики гипотиреоза при лечении рака гортани чрез-

вычайно актуален. Выявление подобных осложнений позволит в ранние сроки назначать адекватное лечение и снизить частоту осложнений. Кроме того, несмотря на множество разработанных методик реабилитации больных раком гортани, в литературе нет информации о способах профилактики постлучевого гипотиреоза.

### Литература

1. *Эндокринология: руководство для врачей: в 2 т. / под ред. С.Б. Шустова.* СПб.: СпецЛит, 2011. Т. 1. 400 с.
2. *Барышникова О.В., Курникова И.А., Вахрушев Я.М.* Функциональные резервы организма и особенности течения гипотиреоза // *Фундаментальные исследования.* 2012. № 8. С. 27–31.
3. *Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1072 с.*
4. *Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р.* Заболевания щитовидной железы. М.: Рид Элсивер, 2010. 392 с.
5. *Мозеров С.А., Эркенова Л.Д.* Гипотиреоз и психическое здоровье // *Бюл. мед. Интернет-конф.* 2011. Т. 1, № 7. С. 29–31. URL: <http://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2011-07.pdf>
6. *Моргунова Т.В., Мануйлова Ю.А., Фадеев В.В.* Клинико-лабораторные показатели и качество жизни пациентов с разной степенью декомпенсации гипотиреоза // *Клинич. и эксперим. тиреоидология.* 2010. Т. 6, № 1. С. 54–62.
7. *Моргунова Т.В., Мануйлова Ю.А., Мадиярова М.Ш. и др.* Качество жизни пациентов с гипотиреозом // *Клинич. и эксперим. тиреоидология.* 2010. Т. 6, № 2. С. 62–67.
8. *Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Балацкая Л.Н.* Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации. Томск: Изд-во НТЛ, 2006. 280 с.
9. *Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л.* Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки // *Сиб. онколог. журн.* 2007. № 4. С. 127–132.
10. *Панкратов В.А., Андреев В.Г., Мардынский Ю.С., Рожнов В.А., Курпешев О.К., Акки Э.Д.* Современные возможности консервативного и комбинированного лечения местнораспространенного рака гортани // *Сиб. онколог. журн.* 2013. № 2 (56). С. 36–40.
11. *Трофимов Е.И., Битюцкий П.Г., Фуки Е.М.* Злокачественные опухоли ЛОР-органов: общие принципы диагностики и лечения // *Мед. консультация.* 2006. № 1. С. 19–25.
12. *Сыркин А.Л., Куприна И.В., Полтавская М.Г., Стручкова Т.Я., Пивник А.В.* Влияние лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований головы и шеи на функцию и структуру щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии.* 2007. № 4. С. 51–54.
13. *Kumar S., Moorthy R., Dhanasekar G. et al.* The incidence of thyroid dysfunction following radiotherapy for early stage carcinoma of the larynx // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2011. № 268. P. 1519–1522.
14. *Раджапова М.У., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А. и др.* Химиолучевая терапия больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с использованием неравномерного дробления дневной дозы // *Сиб. онколог. журн.* 2011. Т. 45, № 3. С. 35–39.
15. *Раджапова М.У., Андреев В.Г., Гулидов И.А., Панкратов В.А., Курпешев О.К., Акки Э.Д.* Современные возможности консервативного и комбинированного лечения местнораспространенного рака гортани // *Сиб. онколог. журн.* 2013. № 2 (56). С. 36–40.

- тов В.А. Нетрадиционное фракционирование дозы предоперационного облучения с локальной магнитотерапией при комбинированном лечении рака гортани // Сиб. онколог. журн. 2009. Т. 34, № 4. С. 23–26.
16. Chougule A., Kochar B. Thyroid dysfunction following therapeutic external radiation to head and neck cancer // *Asian Pacific J. Canc. Prev.* 2011. V. 12. P. 443–445.
  17. Vogelius I.R., Bentzen S.M., Maraldo M.V. et al. Risk Factors for Radiation-Induced Hypothyroidism: a Literature-Based Meta-Analysis // *Cancer.* 2011. № 117. P. 520–5260.
  18. Bakhshandeh M., Hashemi B., Mahdavi S.R. et al. Evaluation of thyroid disorders during head-and-neck radiotherapy by using functional analysis and ultrasonography // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. V. 83, № 1. P. 198–203.
  19. Логачева В.В., Воронцова З.А. Эффекты комбинированных радиационных факторов в иерархичности их морфофункциональных проявлений на уровне эндокринного звена // *Вестн. новых мед. технологий.* 2012. Т. 19, № 2. С. 309–311.
  20. Боброва Е.И., Сотников В.М., Павлова М.Г., Фадеев В.В. Нарушение функции щитовидной железы у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина // *Клинич. и эксперим. тиреоидология.* 2012. № 4. С. 27–31.
  21. Koc M., Capoglu I. Thyroid dysfunction in patients treated with radiotherapy for neck // *Am. J. Clin. Oncol.* 2009. V. 32, № 2. P. 150–153.
  22. Rodemann H.P., Blaese M.A. Responses of normal cells to ionizing radiation // *Semin. Radiat. Oncol.* 2007. Apr. 17 (2). P. 81–88.
  23. Lo Galbo A.M., De Bree R., Kuik D.J. et al. A prospective longitudinal study on endocrine dysfunction following treatment of laryngeal or hypopharyngeal carcinoma // *Oral Oncology.* 2013. V. 49. P. 950–955.
  24. Srikantia N., Rishi K.S., Janaki M.G. et al. How common is hypothyroidism after external radiotherapy to neck in head and neck cancer patients? // *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* 2011. V. 32, № 3. P. 143–148.
  25. Berges O., Belkacemi Y., Giraud P. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: thyroid // *Cancer Radiother.* 2010. V. 14, № 4–5. P. 307–311.
  26. Феоктистов Р.И., Абугова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю. и др. Функция щитовидной железы после комбинированной терапии болезни Ходжкина у детей и подростков // *Онкогематология.* 2011. № 1. С. 35–38.
  27. Cella L., Conson M., Caterino M. et al. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2012. V. 82, № 5. P. 1802–1808.
  28. Gal R.L., Gal T.J., Klotch D.W., Cantor A.B. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000. Sep. 123 (3). P. 211–217.
  29. Bakhshandeh M., Hashemi B., Mahdavi S.R. et al. Normal tissue complication probability modeling of radiation-induced hypothyroidism after head-and-neck radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. V. 85, № 2. P. 514–521.
  30. Banipal R.P., Mahajan M.K., Uppal B., John M. Thyroid diseases as a sequelae following treatment of head and neck cancer // *Indian J. Cancer.* 2011. V. 48, № 2. P. 194–198.
  31. Van Dorp W., van Beek R.D., Laven J.S. et al. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review // *Hum. Reprod. Update.* 2012. V. 18, № 1. P. 12–28.
  32. Smolarz K., Malke G., Voth E., Scheidhauer K. et al. Hypothyroidism after therapy for larynx and pharynx carcinoma // *Thyroid.* 2010. V. 5. P. 429–429.
  33. Ortega-Gutiérrez C., Luna-Ortiz K., Villavicencio-Valencia V. et al. Hypothyroidism incidence after multimodal treatment for laryngeal cancer // *Cir. Cir.* 2012. V. 80, № 5. P. 418–420.
  34. Miller M.C., Agrawal A. Hypothyroidism in postradiation head and neck cancer patients: incidence, complications, and management // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009. V. 17, № 2. P. 111–115.
  35. Demirkaya M., Sevinir B., Sağlam H. et al. Thyroid functions in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and radiotherapy // *J. Clin. Res. Ped. Endo.* 2011. V. 3, № 2. P. 89–94.
  36. Gürbüz M.K., Açıcalın M., Tasar S. et al. Clinical effectiveness of thyroidectomy on the management of locally advanced laryngeal cancer // *Auris Nasus Larynx.* 2014. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0385814613001946>
  37. Verloop H., Louwerens M., Schoones J.W. et al. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 97, № 7. P. 2243–2255.
  38. Said M., Chiu V., Haigh P.I. Hypothyroidism after hemithyroidectomy // *World J. Surg.* 2013. № 37. P. 2839–2844.
  39. Lo Galbo A.M., De Bree R., Kuik D.J. et al. The prevalence of hypothyroidism after treatment for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas: are autoantibodies of influence? // *Acta. Otolaryngol.* 2007. V. 127. P. 312–317.
  40. Ho A.C., Ho W.K., Lam P.K. et al. Thyroid dysfunction in laryngectomees – 10 years after treatment // *Head & Neck.* 2008. V. 30, № 3. P. 336–340.
  41. Lo Galbo A.M., De Bree R., Kuik D.J. et al. Paratracheal lymph node dissection does not negatively affect thyroid dysfunction in patients undergoing laryngectomy // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010. V. 267. P. 807–810.
  42. Мирошников С.В., Лебедев С.В., Барабаш А.А., Тимашева А.Б. Показатели неспецифической реакции адаптации лабораторных животных с различным уровнем функции щитовидной железы // *Вестн. ОГУ.* 2011. № 1 (120). С. 141–143.
  43. Бойкова Н.Э., Орлова О.С., Залецкая И.А., Ефремова Э.И. Клиника, диагностика и особенности реабилитации голосового аппарата при дисфункции щитовидной железы // *Вестн. оториноларингологии.* 2000. № 5. С. 61–63.
  44. Heman-Ackah Y.D., Joglekar S.S., Caroline M. et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disease in patients with symptomatic vocal fold paresis // *J. Voice.* 2011. V. 25, № 4. P. 496–500.
  45. Caroline M., Joglekar S.S., Mandel S.M. et al. The predictors of postoperative laryngeal nerve paresis in patients undergoing thyroid surgery: a pilot study // *J. Voice.* 2012. V. 26, № 2. P. 262–266.
  46. Tell R., Lundell O., Nilsson B., Odín H. et al. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2004. V. 60, № 2. P. 395–400.
  47. Patil V.M., Kapoor R., Chakraborty S. et al. Dosimetric risk estimates of radiation-induced malignancies after intensity modulated radiotherapy // *J. Cancer Res. Ther.* 2010. V. 6, № 4. P. 442–447.
  48. Халиль Е.Ф., Сотников В.М., Панышин Г.А. и др. Узловые образования и рак щитовидной железы после лучевого лечения у больных лимфомой Ходжкина // *Вестн. РНЦРР.* 2010. URL: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/sotnikov\\_v10.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/sotnikov_v10.htm)

49. *Chu K.K., Lang B.H.* Clinicopathologic predictors for early and late biochemical hypothyroidism after hemithyroidectomy // *Amer. J. Surg.* 2012. V. 203. P. 461–466.
50. *Papadopoulou F., Efthimiou E.* Thyroid cancer after external or internal ionizing radiation // *Hell. J. Nucl. Med.* 2009. V. 12, № 3. P. 266–270.
51. *Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И.* Проблемы заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза // *Вестн. ВГМУ.* 2011. Т. 10, № 1. С. 89–98.
52. *Laway B.A., Shafi K.M., Majid S. et al.* Incidence of primary hypothyroidism in patients exposed to therapeutic external beam radiation, where radiation portals include a part or whole of the thyroid gland // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 16, № 2. P. 329–331.
53. *Lo Galbo A.M., De Bree R., Lips P., Leemnas C.R.* Detecting hypothyroidism after treatment for laryngeal or hypopharyngeal carcinomas: a nationwide survey in The Netherlands // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009. № 266. P. 713–718.

Поступила в редакцию 24.12.2013 г.

Утверждена к печати 20.03.2014 г.

**Ворожцова Ирина Николаевна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

**Мухамедов Марат Рафкатович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

**Черкасова Мария Александровна** (✉) – аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

**Латыпова Венера Насхатовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Черкасова Мария Александровна**, тел. 8-923-423-3443; e-mail: m.cherks@gmail.com

## STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF THE THYROID GLAND IN DIFFERENT TYPES OF LARYNGEAL CANCER TREATMENT

**Vorozhtsova I.N.<sup>1</sup>, Mukhamedov M.R.<sup>2</sup>, Cherkasova M.A.<sup>1</sup>, Latypova V.N.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

The thyroid gland is an important endocrine organ, which has a significant influence on human organism from the perinatal period and throughout the whole life, participating in the regulation of metabolism. The most common variant of thyroid dysfunction is hypothyroidism, which causes different disorders in various organs and systems, including psycho-emotional sphere. This can burden comorbidities and particularly malignant processes.

Laryngeal cancer is the most common type of head and neck cancer. Despite the visual availability of this localization for diagnosis, more than 50% of cases stay timely unrecognized. Many cases are found out at stages III and IV, which requires expanded operations and causes traumatization because of disruption or loss of such important functions as breathing, swallowing, speech, causing long-term or permanent disability. This makes laryngeal cancer significant medical and social and economic problem.

One of the leading treatments for cancer of the larynx is external beam radiotherapy. Thyroid gland gets into the radiation area and may take more than 50% of the total focal dose. The most common outcome of post-radiation inflammation is fibrosis of thyroid tissue due to lesions of the blood vessels and destruction of thyrocytes. It causes the development of hypothyroidism, which exacerbate stress caused by cancer and by aggressive antitumor therapy. Also, hypothyroidism adversely affects the patients' condition during the postoperative period.

Despite the fact that the diagnosis of hypothyroidism is pretty simple, and replacement therapy with L-thyroxine is cheap and available, many doctors don't monitor thyroid function in cancer patients at all or don't make all necessary tests.

Thus, timely detection of hypothyroidism is extremely important during and after the treatment of laryngeal cancer. Early prescribing adequate treatment helps to reduce the incidence of complications.

**KEY WORDS:** laryngeal cancer, thyroid gland, hypothyroidism, hemithyroidectomy, radiotherapy.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2014, vol. 13, no. 2, pp. 66–73

### References

1. *Endocrinology: guide for physicians*: in 2 vol. Eds. S.B. Shustov. St. Petersburg, SpecLit Publ., 2011. Vol. 1. 400 p. (in Russian).
2. Baryshnikova O.V., Kurnikova I.A., Vahrushev Ya.M. *Fundamental Research*, 2012, no. 8, pp. 27–31 (in Russian).
3. *Endocrinology: national guide*. Eds. I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009. 1072 p. (in Russian).
4. Kronenberg G.M., Melmed Sh., Polonski K.S., Larsen P.R. *Thyroid Disorders*. Moscow, Reed Elsevier Ltd. Publ., 2010. 392 p. (in Russian).
5. Mozerov S.A., Erkenova L.D. *Hypothyroidism and mental health. Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2011. Vol. 1. No. 7. Pp. 29–31. URL: <http://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2011-07.pdf> (in Russian).
6. Morgunova T.V., Manujlova Yu.A., Fadeev V.V. *Clinical and Experimental Thyroidology*, 2010, vol. 6, no. 1, pp. 54–62 (in Russian).
7. Morgunova T.B., Manujlova Ju.A., Madiyarova M.Sh. et al. *Clinical and experimental thyroidology*, 2010, vol. 6, no. 2, pp. 62–67 (in Russian).
8. Chojnzonov E.L., Mukhamedov M.R., Balackaya L.N. *Laryngeal cancer. Modern aspects of treatment and rehabilitation*. Tomsk, NTL Publ., 2006. 280 p.
9. Chizhevskaja S.Yu., Chojnzonov E.L. *Siberian Journal of Oncology*, 2007, no. 4, pp. 127–132 (in Russian).
10. Pankratov V.A., Andreev V.G., Mardynsky Yu.S. et al. *Siberian Journal of Oncology*, 2013, vol. 56, no. 2, pp. 36–40 (in Russian).
11. Trofimov E.I., Bitvutsky P.G., Fuki E.M. *Medical Consultation*, 2006, no. 1, pp. 19–25 (in Russian).
12. Syrkin A.L., Kuprina I.V., Poltavskaya M.G. et al. *Problems of Endocrinology*, 2007, no. 4, pp. 51–54 (in Russian).
13. Kumar S., Moorthy R., Dhanasekar G. et al. The incidence of thyroid dysfunction following radiotherapy for early stage carcinoma of the larynx. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2011, no. 268, pp. 1519–1522.
14. Radzhapova M.U., Mardynsky Yu.S., Gulidov I.A. *Siberian Journal of Oncology*, 2011, vol. 45, no. 3, pp. 35–39 (in Russian).
15. Radzhapova M.U., Andreev V.G., Gulidov I.A., Pankratov V.A. *Siberian Journal of Oncology*, 2009, vol. 34, no. 4, pp. 23–26 (in Russian).
16. Chougule A., Kochar B. Thyroid dysfunction following therapeutic external radiation to head and neck cancer. *Asian Pacific J. Canc. Prev.*, 2011, vol. 12, pp. 443–445.
17. Vogelius I.R., Bentzen S.M., Maraldo M.V. et al. Risk Factors for Radiation-Induced Hypothyroidism: a Literature-Based Meta-Analysis. *Cancer*, 2011, no. 117, pp. 520–5260.
18. Bakhshandeh M., Hashemi B., Mahdavi S.R. et al. Evaluation of thyroid disorders during head-and-neck radiotherapy by using functional analysis and ultrasonography. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, vol. 83, no. 1, pp. 198–203.
19. Logacheva V.V., Vorontsova Z.A. *Journal of New Medical Technologies*, 2012, vol. 19, no. 2, pp. 309–311 (in Russian).
20. Bobrova E.I., Sotnikov V.M., Pavlova M.G., Fadeev V.V. *Clinical and Experimental Thyroidology*, 2012, no. 4, pp. 27–31 (in Russian).
21. Koc M., Capoglu I. Thyroid dysfunction in patients treated with radiotherapy for neck. *Am. J. Clin. Oncol.* 2009. vol. 32, no. 2. pp. 150–153.
22. Rodemann H.P., Blaese M.A. Responses of normal cells to ionizing radiation. *Semin Radiat. Oncol.*, 2007, Apr., 17(2), pp. 81–88.
23. Lo Galbo A.M., De Bree R., Kuik D.J. et al. A prospective longitudinal study on endocrine dysfunction following treatment of laryngeal or hypopharyngeal carcinoma. *Oral Oncology*, 2013, vol. 49, pp. 950–955.
24. Srikantia N., Rishi K.S., Janaki M.G. et al. How common is hypothyroidism after external radiotherapy to neck in head and neck cancer patients? *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.*, 2011, vol. 32, no. 3, pp. 143–148.
25. Berges O., Belkacemi Y., Giraud P. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: thyroid. *Cancer Radiother.*, 2010, vol. 14, no. 4–5, pp. 307–311.
26. Feoktistov R.I., Abugova Yu.G., D'yakonova Yu.Yu. et al. *Oncohematology*, 2011, no. 1, pp. 35–38 (in Russian).
27. Cella L., Conson M., Caterino M. et al. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2012, vol. 82, no. 5, pp. 1802–1808.
28. Gal R.L., Gal T.J., Klotch D.W., Cantor A.B. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2000, sep. 123 (3), pp. 211–217.
29. Bakhshandeh M., Hashemi B., Mahdavi S.R. et al. Normal tissue complication probability modeling of radiation-induced hypothyroidism after head-and-neck radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, vol. 85, no. 2, pp. 514–521.
30. Banipal R.P., Mahajan M.K., Uppal B., John M. Thyroid diseases as a sequelae following treatment of head and neck cancer. *Indian J. Cancer*, 2011, vol. 48, no. 2, pp. 194–198.
31. Van Dorp W., van Beek R.D., Laven J.S. et al. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum. Reprod. Update*, 2012, vol. 18, no. 1, pp. 12–28.
32. Smolarz K., Malke G., Voth E., Scheidhauer K. et al. Hypothyroidism after therapy for larynx and pharynx carcinoma. *Thyroid*, May 10 (5), pp. 429–429.
33. Ortega-Gutiérrez C., Luna-Ortiz K., Villavicencio-Valencia V. et al. Hypothyroidism incidence after multimodal treatment for laryngeal cancer. *Cir. Cir.*, 2012, vol. 80, no. 5, pp. 418–420.
34. Miller M.C., Agrawal A. Hypothyroidism in postradiation head and neck cancer patients: incidence, complications, and management. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2009, vol. 17, no. 2, pp. 111–115.
35. Demirkaya M., Sevinir B., Sağlam H. et al. Thyroid functions in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and radiotherapy. *J. Clin. Res. Ped. Endo*, 2011, vol. 3, no. 2, pp. 89–94.
36. Gürbüz M.K., Açicalin M., Tasar S. et al. *Clinical effectiveness of thyroidectomy on the management of locally advanced laryngeal cancer*. *Auris Nasus Larynx*. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0385814613001946>
37. Verloop H., Louwerens M., Schoones J.W. et al. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, vol. 97, no. 7, pp. 2243–2255.
38. Said M., Chiu V., Haigh P.I. Hypothyroidism after hemithyroidectomy. *World J. Surg.*, 2013, no. 37, pp. 2839–2844.
39. Lo Galbo A.M., De Bree R., Kuik D.J. et al. The prevalence

- of hypothyroidism after treatment for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas: are autoantibodies of influence? *Acta. Otolaryngol.*, 2007, vol. 127, pp. 312–317.
40. Ho A.C., Ho W.K., Lam P.K. et al. Thyroid dysfunction in laryngectomees – 10 years after treatment. *Head & Neck*, 2008, vol. 30, no. 3, pp. 336–340.
  41. Lo Galbo A.M., De Bree R., Kuik D.J. et al. Paratracheal lymph node dissection does not negatively affect thyroid dysfunction in patients undergoing laryngectomy. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2010, vol. 267, pp. 807–810.
  42. Miroshnikov S.V., Lebedev S.V., Barabash A.A., Timasheva A.B. *Vestnik of OSU*, 2011, vol. 120, no. 1, pp. 141–143 (in Russian).
  43. Bojkova N.E., Orlova O.S., Zaleshanskaya I.A., Yefremova E.I. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2000, no. 5, pp. 61–63 (in Russian).
  44. Heman-Ackah Y.D., Joglekar S.S., Caroline M. et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disease in patients with symptomatic vocal fold paresis. *J. Voice*, 2011, vol. 25, no. 4, pp. 496–500.
  45. Caroline M., Joglekar S.S., Mandel S.M. et al. The predictors of postoperative laryngeal nerve paresis in patients undergoing thyroid surgery: a pilot study. *J. Voice*, 2012, vol. 26, no. 2, pp. 262–266.
  46. Tell R., Lundell O., Nilsson B., Odin H. et al. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2004, vol. 60, no. 2, pp. 395–400.
  47. Patil V.M., Kapoor R., Chakraborty S. et al. Dosimetric risk estimates of radiation-induced malignancies after intensity modulated radiotherapy. *J. Cancer Res. Ther.*, 2010, vol. 6, no. 4, pp. 442–447.
  48. Halil' E.F., Sotnikov V.M., Pan'shin G.A. et al. Thyroid nodules and thyroid cancer after radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Journal of Russian Scientific Center of Roentgen Radiology*, 2010, no. 10. URL: [http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v10/papers/sotnikov\\_v10.htm](http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v10/papers/sotnikov_v10.htm) (in Russian).
  49. Chu K.K., Lang B.H. Clinicopathologic predictors for early and late biochemical hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Amer. J. Surg.*, 2012, vol. 203, pp. 461–466.
  50. Papadopoulou F., Efthimiou E. Thyroid cancer after external or internal ionizing radiation. *Hell. J. Nucl. Med.*, 2009, vol. 12, no. 3, pp. 266–270.
  51. Hryshhanovich V.Ya., Tret'yak S.I. *Newsletter of VSMU*, 2011, vol. 10, no. 1, pp. 89–98.
  52. Laway B.A., Shafi K.M., Majid S. et al. Incidence of primary hypothyroidism in patients exposed to therapeutic external beam radiation, where radiation portals include a part or whole of the thyroid gland. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2012, vol. 16, no. 2, pp. 329–331.
  53. Lo Galbo A.M., De Bree R., Lips P., Leemnas C.R. Detecting hypothyroidism after treatment for laryngeal or hypopharyngeal carcinomas: a nationwide survey in The Netherlands. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2009, no. 266, pp. 713–718.

**Vorozhtsova Irina N.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Mukhamedov Marat R.**, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Cherkasova Maria A.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Latypova Venera N.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Cherkasova Maria A.**, Ph. +7-923-423-3443; e-mail: m.cherks@gmail.com