

На правах рукописи

Авилов Олег Николаевич

**Роль и место молекулярно-генетических исследований в диагностике
и лечении йодрезистентного рака щитовидной железы**

14.01.12 – онкология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич**

Официальные оппоненты:

- академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Важенин Андрей Владимирович**, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, заведующий кафедрой;

- доктор медицинских наук, профессор **Подвязников Сергей Олегович**, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, профессор кафедры.

Ведущая организация: Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 23 » декабря 2019 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте www.mncrr.ru

Автореферат разослан « » ноября 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З. С.

Общая характеристика работы.

Актуальность работы. Распространенность дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) составляет 90-95% всех злокачественных новообразований данного органа (Румянцев П.О., 2009). Выявляемость в мире высокодифференцированных форм рака щитовидной железы (РЩЖ) (папиллярного и фолликулярного гистологических типов) за последнее десятилетие выросла в среднем почти в 1,3 раза; при этом показатель 5-летней выживаемости составляет 85-95% при условии обнаружения заболевания на ранних стадиях и резко снижается при распространенных формах опухоли (Валдина Е.А. 2006). В настоящее время у больных группы промежуточного и высокого риска используется комбинированное лечение ДРЩЖ, включающее в себя хирургический этап и радиойодтерапию. Терапия радиоактивным йодом является также наиболее востребованной и эффективной при наличии отдаленных метастазов. Однако, от 18 до 25% дифференцированных карцином щитовидной железы исходно лишены способности к захвату ^{131}I , еще 35-50% больных теряют чувствительность к лечению в процессе радионуклидной терапии (Spitzweg С. и др., 2014). Ввиду того, что существующие схемы противоопухолевого лечения показали малую эффективность у больных с метастазами йодрезистентного тиреоидного рака, пациенты, лишенные системного воздействия на отдаленные метастазы, в 90% умирают в течении 10 лет с момента выявления заболевания (Durante С. и др., 2006). Число больных с йоднегативным ДРЩЖ достаточно велико, при этом не существует четко обоснованной тактики их лечения.

В последние годы, определенные надежды в повышении эффективности лечения йоднегативного ДРЩЖ ряд исследователей связали с применением таргетных препаратов и, в частности, мультикиназных ингибиторов (Brose M.S. и др., 2011, Chen L. и др., 2011, Pellegriti G. и др., 2013, Vasilkov S. V. и др., 2017]. В настоящее время, в РФ стали доступны два

ингибитора тирозинкиназы – сорафениб и ленватиниб, однако, анализ эффективности их применения в РФ не выходит до сих пор за пределы экспертных оценок собственных малочисленных наблюдений и не подвергался научному анализу.

Перечисленные обстоятельства диктуют необходимость поиска путей улучшения результатов лечения йоднегативного ДРЦЖ на основе своевременной его диагностики, профилактики вторичной резистентности и оптимизации лечебной тактики.

Цель исследования:

Улучшение качества диагностики и лечения больных йодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы.

Задачи исследования:

1. Оценить значение экспрессии TERT (ингибитор апоптоза), TG (тиреоглобулин), SLC5A5 (ген, кодирующий NIS), KRT 19 (цитокератин 19), KRT 5 (цитокератин 5), ERBB2 (ген, кодирующий белок HER2/Neu) и количества мутаций BRAF V600E в прогнозе радиойодрезистентности у больных дифференцированным раком щитовидной железы.

2. Уточнить показания к проведению совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ) и объем сканирования при подозрении на распространенный йодрезистентный рак щитовидной железы.

3. Определить показания к профилактической центральной шейной лимфодиссекции у больных с неблагоприятными прогностическими факторами радиойодрезистентности.

4. Провести анализ непосредственных результатов лечения мультикиназными ингибиторами больных с диагностированными отдаленными йоднегативными метастазами ДРЦЖ.

Научная новизна

Определено значение экспрессии генов TERT, TG, SLC5A5, KRT 19, KRT 5, ERBB2 и количества мутаций BRAF V600E в прогнозе радиойодрезистентности у больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ). Достоверно доказано отсутствие корреляции между наличием мутации BRAF V600 и уровнем экспрессии SLC5A5, что диктует необходимость совместного определения BRAF мутации и уровня экспрессии SLC5A5.

Определены показания к проведению посттерапевтической ОФЭКТ-КТ - при распространенном радиойодрезистентном раке щитовидной железы после радиойодтерапии сцинтиграфия всего тела (СВТ) должна дополняться совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ\КТ).

Показано, что определение экспрессии генов - SLC5A5, KRT5, ERBB2, концентрации BRAF дикого типа, отношения количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа позволяет выделить группу пациентов изначально рефрактерных к РЙТ. Эти больные в перспективе должны избегать направления на радиойодтерапию, а объем хирургического лечения у них может быть максимально расширен за счет выполнения профилактической лимфодиссекции. Сохранение активности радиойода в регионарных метастазах у больных дифференцированным раком щитовидной железы после повторного курса РЙТ является показанием к хирургическому вмешательству.

Проведен анализ результатов применения сорафениба у больных, не подлежащих радионуклидному лечению. Установлена его эффективность у больных йоднегативным ДРЩЖ при приемлемой выраженности побочных эффектов - частичный ответ и стабилизация у 28 (59,6%) пациентов; 44 (93,6%) больным проведено лечение стандартными дозами на фоне поддерживающей терапии, из них у 21 (44,6%) пациента было снижение или временная отмена препарата.

Практическая значимость работы

В исследовании проанализирована прогностическая значимость определения уровня экспрессии SLC5A5 и BRAF статуса опухоли в формировании группы пациентов высокого риска радиойодрезистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы, установлено что в группе больных с радиойодрезистентностью отношение количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа выше по сравнению с группой без радиойодрезистентностью, а уровень экспрессии SLC5A5 ниже.

На основании этого разработаны рекомендации по определению BRAF мутаций и уровня экспрессии SLC5A5 с целью индивидуализации объема хирургического лечения. У больных с независимыми предикторами радиойодрезистентности (отношение количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа и низкий уровень экспрессии SLC5A5) необходимо рассмотрение вопроса о возможности профилактической лимфаденэктомии ввиду бесперспективности радиойодаблации.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение молекулярно-генетического исследования у больных дифференцированным раком щитовидной железы позволяет выделить группу пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами развития радиойодрезистентности. Этим пациентам целесообразно сократить количество сеансов РИТ и расширить объем хирургического вмешательства.

2. После повторного курса РИТ сохранение активности радиойода в регионарных метастазах является показанием к очередному хирургическому лечению.

3. При проведении РИТ после терапии сорафенибом у больных йодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы не отмечается повышения накопления ^{131}I в метастатических очагах.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на научно-практической конференции ФГБУ «Российского Научного Центра Рентгенорадиологии» Минздрава России 02.04.2018г., на конгрессе Российского Общества Рентгенологов и Радиологов 08.11.2018г., на межрегиональном научно-практическом форуме «Актуальные вопросы ядерной медицины в регионах РФ» 27 мая 2019 года, на V Российском конгрессе лабораторной медицины 12 сентября 2019 года.

Апробация работы состоялась 27.06.2018г. на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертация ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ. Работа рекомендована к защите по специальности: 14.01.12 - онкология.

Внедрение результатов исследований

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, включая 4 статьи в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 245 ссылок (37 отечественных и 208 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 39 рисунками.

Содержание работы.

Характеристика клинического материала

Исследование проведено на основе клинического материала, собранного в клинике ФГБУ РНЦРР в период с 2014г. по 2017г. Всего в исследование было включено 98 больных ДРЦЖ, у которых после проведенного комбинированного лечения выявлено прогрессирование заболевания.

В зависимости от наличия отдаленных или регионарных метастазов, больные были разделены на 2 группы.

В I группу включен 51 больной с диагностированными метастазами ДРЦЖ в регионарные лимфатические узлы после проведенного комбинированного лечения. У этих пациентов после проведенной РЙТ по результатам контрольной посттерапевтической сцинтиграфии, ОФЭКТ-КТ, УЗИ шеи, показателей биохимических маркеров (ТГ, АТ к ТГ) были выявлены признаки регионарного метастазирования. Этим пациентам было проведено повторное хирургическое лечение.

По данным посттерапевтической ОФЭКТ/КТ часть пациентов I группы были с накоплением ^{131}I в лимфатических узлах (йодпозитивные) и другая часть без накопления ^{131}I в лимфатических узлах (йоднегативные). Это позволило нам выделить подгруппы с йоднегативными и йодпозитивными регионарными метастазами и произвести сравнительный анализ между выделенными подгруппами.

II группа состояла из 47 больного с отдаленными метастазами ДРЦЖ, у которых после проведенного комбинированного лечения была установлена йодрефрактерность. Этим пациентам проводилось лечение мультикиназными ингибиторами.

Медиана наблюдения составила 46,45 месяцев. Среди исследуемых пациентов женщин было больше (63 пациента – 64,2%), чем мужчин (35

пациентов – 35,8%), распределение пациентов по возрасту в основном было от 50 до 70 лет. В целом, средний возраст больных составил 54,54 (+/- 13,303) лет, а медиана возраста – 56,5 лет.

У всех пациентов диагноз ДРЦЖ был подтвержден гистологическим исследованием после проведенного хирургического лечения. При этом у 85 человек (86,7%) выявлен папиллярный рак, а у 13 (13,3%) – фолликулярный.

На втором этапе комбинированного лечения всем пациентам проведена РЙТ, при этом у большинства (53,1%) - более одного раза. Через 3-5 суток после РЙТ пациентам выполнялась посттерапевтическая сцинтиграфия и ОФЭКТ-КТ.

Всем пациентам исследуемых групп проводилась РЙТ различными активностями от 0,85 ГБк до 7,5 ГБк водного раствора $\text{Na-}^{131}\text{I}$.

Интервал от хирургического этапа лечения до курса РЙТ, после которого была отмечена радиойодрезистентность, варьировал в пределах от 1 месяца до 20 лет, медиана распределения составила 8,3 месяцев.

У больных, включенных в исследование, определялись одиночные или множественные очаги, которые по определенным критериям были отнесены к йодрезистентным.

У 46 (46,9%) пациентов общей группы после однократного лечения ^{131}I были обнаружены очаги опухоли без накопления йода при ОФЭКТ-КТ или это накопление было недостаточно высокое для реализации терапевтического эффекта.

У 12 больных (12,2%) выявлено прогрессирование болезни через 12-16 месяцев после очередного адекватного курса РЙТ, несмотря на поглощение ^{131}I целевыми очагами.

У 29 человек (29,6%) отмечено снижение активности накопления РФП в очагах после ранее проведенных адекватных курсов РЙТ или снижение

накопления ^{131}I в одних очагах при сохранении накопления в других.

У 11 пациентов (11,2%) суммарная доза ^{131}I достигла или превысила 600 мКи при отсутствии полного эффекта.

Результаты повторного хирургического лечения и анализа уровня экспрессии генов и мутации V600E в метастатических лимфоузлах пациентов I группы

По данным постоперационного планового гистологического исследования метастатическое поражение выявлено в 1 - 34-х лимфоузлах (в среднем 11,67). Проводилась оценка наибольшего диаметра удаленных метастатических лимфоузлов, при этом средний диаметр составил 16,65мм (от 3мм до 45мм). У 26 человек (38,8%) диагностировано прорастание капсулы лимфоузла или тотальное замещение лимфоузла опухолевыми массами, а у 41 (61,2%) - капсула лимфоузла не была поражена.

После получения морфологического материала проводилось определение уровня экспрессии 8 генов, из них - 6 функциональных и 2 референсных гена. В качестве функциональных генов использовались ингибитор апоптоза TERT, TG, ген SLC5A5 (кодирующий NIS), KRT 19, KRT 5, ERBB2. Референсные были гены GUSB и B2M.

Также нами проводилось определение мутации V600E в гене BRAF методом цифровой капельной ПЦР (ddPCR).

По данным посттерапевтического ОФЭКТ-КТ и диагностической СВТ пациенты были распределены на две подгруппы – с накоплением РФП в лимфоузлах (йодпозитивные) и без накопления РФП в лимфоузлах (йоднегативные). В 16 случаях (31,4%) по результатам посттерапевтической сцинтиграфии и диагностической СВТ выявлено накопление РФП в лимфатических узлах. По данным ОФЭКТ-КТ у 35 (68,6%) больных обнаружены метастатические ЛУ без накопления РФП. Вышеуказанное позволило нам выделить подгруппы с йоднегативными и йодпозитивными

регионарными метастазами. В дальнейшем производился анализ между выделенными подгруппами.

Таблица 1.

Сравнительная оценка средних величин уровня экспрессии генов (условные единицы) и концентрации ДНК гена BRAF дикого типа и BRAF V600E (Ед/мкл) в подгруппах с йоднегативными и йодпозитивными регионарными метастазами

	0- йоднегати вные 1- йодпозит ивные	N	Среднее	Среднекв. отклонение	Среднекв. ошибка
TG	0	35	7,2086	2,57989	0,43608
	1	16	8,4313	2,47385	0,61846
SLC5A5 (NIS)	0	35	3,3579	2,39522	0,40487
	1	16	6,9781	8,95143	2,23786
KRT19	0	35	7,7671	3,11341	0,52626
	1	16	7,9812	2,96911	0,74228
KRT5	0	35	7,4714	10,04774	1,69838
	1	16	11,0078	13,01987	3,25497
ERBB2	0	35	3,1193	1,31546	0,22235
	1	16	3,6859	1,21946	0,30486
TERT	0	35	7,5329	12,42236	2,09976
	1	16	6,5453	10,07906	2,51976
BRAF V600E	0	35	26,7766	55,40711	9,36551
	1	16	6,5147	16,29670	4,20779
BRAF дикого типа	0	35	427,3686	791,01093	133,70525
	1	16	595,7667	496,96386	128,31552
BRAF V600E/BRAF дт	0	35	0,0974	0,13999	0,02366
	1	16	0,0211	0,05207	0,01344
всего_метастатическ их л\у	0	35	11,00	9,604	1,623
	1	16	13,13	14,737	3,684
Размер л\у	0	35	14,66	6,898	1,166
	1	16	21,00	12,654	3,164
Прорастание капсулы л\у	0	35	0,34	0,482	0,081
	1	16	0,56	0,512	0,128

Мутация V600E в гене BRAF выявлена у 26 (74,2%) из 35 пациентов йодпозитивной подгруппы и у 12 (75%) из 16 пациентов йоднегативной

подгруппы. При этом концентрация мутантной ДНК BRAF V600E в ткани метастатических лимфоузлов в подгруппе с йоднегативными метастазами оказалась почти в 4 раза выше по сравнению с подгруппой йодпозитивных пораженных лимфоузлов (p=0,14).

Для определения значимости связи исследованных характеристик с признаками накопления или отсутствия накопления ^{131}I в метастатических лимфоузлах нами был проведен дисперсионный анализ (Табл. 2).

Таблица 2.
Результаты дисперсионного анализа для исследованных характеристик

	F	p	95% доверительный интервал для разности	
			Нижняя	Верхняя
TG	0,117	0,734	-2,76785 -2,76748	0,32250 0,32213
SLC5A5 (NIS)	5,977	0,018	-6,85839 -8,44156	-0,38215 1,20103
KRT19	0,063	0,802	-2,07589 -2,07117	1,64767 1,64296
KRT5	1,499	0,227	-10,23334 -11,12217	3,16057 4,04940
ERBB2	0,104	0,748	-1,34705 -1,33594	0,21375 0,20264
TERT	0,235	0,630	-6,14112 -5,66773	8,11621 7,64282
BRAF V600E	2,227	0,142	-9,18390 -0,42155	49,70771 40,94536
BRAF дикого типа	0,107	0,745	-613,78963 -542,65038	276,99344 205,85419
BRAF V600E/BRAF дикого типа	3,885	0,047	0,00114 0,02156	0,15146 0,13104
всего_метастатических л\у	0,635	0,429	-9,052 -10,497	4,802 6,247
Размер л\у	9,745	0,003	-11,836 -13,395	-0,850 0,709
Прорастание капсулы л\у	1,107	0,298	-0,518 -0,531	0,078 0,091

По результатам проведенного анализа (F-критерий Фишера) наиболее значимы уровни экспрессии гена SLC5A5 (кодирующий NIS) ($p=0,018$), а также отношение количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа ($p=0,047$) и размер лимфатического узла ($p=0,003$).

Частота мутаций BRAF V600E в подгруппе с йоднегативными метастазами оказалась выше почти в 4 раза по сравнению с подгруппой йодпозитивных пораженных лимфоузлов ($p=0,142$). Концентрация BRAF дикого типа составил 427,36 (Ед/мкл) в подгруппе с йоднегативными метастазами, а в подгруппе с йодпозитивными - 595,76 (Ед/мкл) и достоверно не различалась ($p=0,745$). Достоверное различие получено именно в количественном соотношении клеток с мутацией V600E и без нее.

При статистическом анализе средних величин экспрессии генов (TG, TERT, KRT 19, KRT 5, ERBB2) между подгруппами йоднегативных и йодпозитивных метастатических лимфоузлов достоверных различий не выявлено.

Далее мы исследовали возможность использования молекулярно-генетических показателей для прогнозирования накопления или отсутствия накопления ^{131}I в метастатических лимфоузлах.

В работе применялись различные алгоритмы дискриминантного анализа – общий, а также с включением и исключением переменных. Наилучший результат дифференцировки по признаку накопления ^{131}I получен при использовании пяти показателей, представленных в таблице 3.

Таблица 3.

Модель для прогноза накопления ^{131}I .

	Результаты дискриминантного анализа групп:					
	Йоднегативные, йодпозитивные метастазы					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,43)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
SLC5A5 (NIS)	0,661397	0,999401	0,025768	0,031219	0,732956	0,267044
KRT5	0,682341	0,968726	1,388218	0,245186	0,708233	0,291767
ERBB2	0,745834	0,886258	5,518625	0,083479	0,555589	0,444412
BRAF дикого типа	0,794582	0,831666	8,689774	0,166154	0,792465	0,207535
BRAF V600/BRAF дикого типа	0,809710	0,816343	9,673914	0,003313	0,611502	0,388498

Как следует из таблиц 3 и 4 определение экспрессии генов - SLC5A5, KRT5, ERBB2, концентрация BRAF дикого типа, отношению количества мутаций BRAF V600 к количеству BRAF дикого типа в метастатических лимфатических узлах позволяет предсказать в 85,7% случаев вероятность накопления или не накопления лимфатическими узлами ^{131}I . При этом разработанная модель может предсказать йодрезистентность в 90,9% случаев, а накопление ^{131}I в лимфоузлах в 75,0% случаев.

Таблица 4.

Результат прогноза накопления ^{131}I

Группы	Матрица классификации (Строки: наблюдаемые классификации Столбцы: предсказанные классификации)		
	% правильно классифицированных	Группа йоднегативных	Группа йодпозитивных
Группа йоднегативных	90,90909	31	4
Группа йодпозитивных	75,00000	4	12
Всего	85,71429	35	16

Стоит отметить, что в данную прогностическую модель основной вклад вносит значение уровня экспрессии гена SLC5A5 и отношение количества мутаций BRAF V600 к количеству BRAF дикого типа ($p=0,031$ и $p=0,003$).

Результаты проведения лечения сорафенибом пациентов II группы

После установки йодрезистентности пациентам группы с отдаленными метастазами проводилась терапия МКИ. В нашей работе терапия сорафенибом осуществлялась при размере целевого очага более 3 см или при наличии нескольких метастазов более 1 см, а также при подтвержденном увеличении размеров целевых очагов. Медиана периода до начала лечения составила 4,23 месяца (-/+ 1,4), а длительность лечения составила 10,6 месяцев (-/+5,43).

При проведении терапии сорафенибом у 37 (78,7%) больных отмечены проявления ладонно-подошвенного синдрома. Снижение дозы или временного перерыва в лечении было у 9 человек (19,1%). У 30 больных

(63,8%) наблюдалась временная аллопеция. Сыпь и шелушение кожных покровов присутствовали у 27 пациентов (57,4%); 2-м (4,2%) из них потребовалось снижение дозы. Артериальная гипертензия была у 21 (44,7%) пациентов, потребовавшая в 15 (31,9%) случаев снижение дозы сорафениба, а у 5 (10,6%) - временное прекращение приема препарата. Диарея отмечалась у 24 больных (51,0%), тошнота у 17 (36,2%). 20 пациентам с диареей (42,5%) редуцировалась доза, а 4-м (8,5%) - потребовалось временная отмена МКИ. Гипокальциемия зафиксирована у 11 (23,4%), повышенный уровень АЛТ у 10 (21,2%), повышенный уровень АСТ у 9 (19,1%) чел.

Таким образом, 23 больным (48,9%) с отдаленными метастазами лечение было проведено стандартными дозами (400мг 2 раза в сутки). Более чем половине пациентов (51,1%) доза была снижена или проведена временная отмена препарата из-за плохой переносимости. Трем пациентам прекращено лечение в связи с побочными осложнениями.

При оценке эффективности лечения пациентов II группы использовались критерии RECIST (1.1). (Рисунок 1).

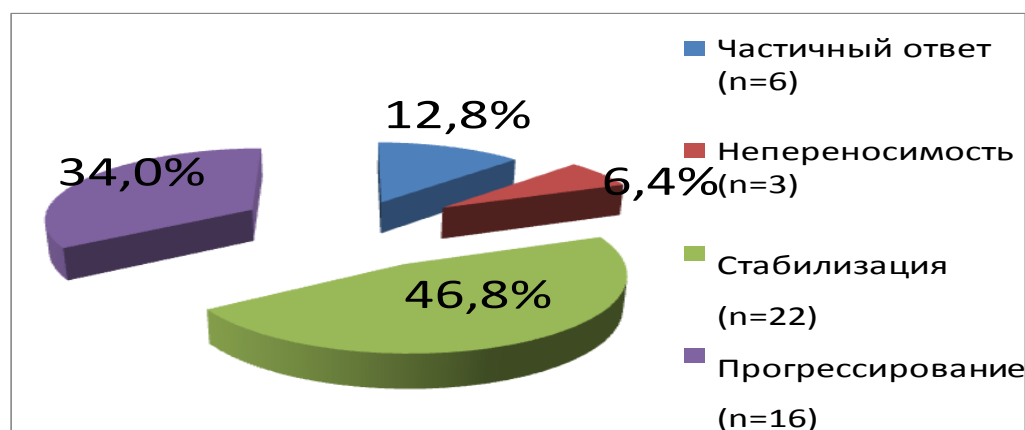


Рисунок 1. Результат лечения сорафенибом пациентов II группы.

Полного ответа в данной группе зафиксировано не было. У 6 пациентов (12,8%) со средней продолжительностью лечения 11,5 месяцев зафиксирован частичный ответ. 22 пациента (46,8%) после приема препарата в течении 10 месяцев продолжали наблюдаться без значительного уменьшения целевых

очагов или без значительного их увеличения. У них отмечена стабилизация онкологического процесса.

Прогрессирование заболевания зафиксировано в 16 (34,0%) случаях. Из которых 3 (6,4%) человека через 12, 13 и 15 месяцев после установки диагноза йодрезистентности умерли от прогрессирования РЩЖ. 13 (27,6%) пациентам после установки факта прогрессирования рекомендован прием ленвантиниба.

Нами проведен анализ безрецидивной выживаемости (Каплана-Мейера анализ). (Рисунок 2)

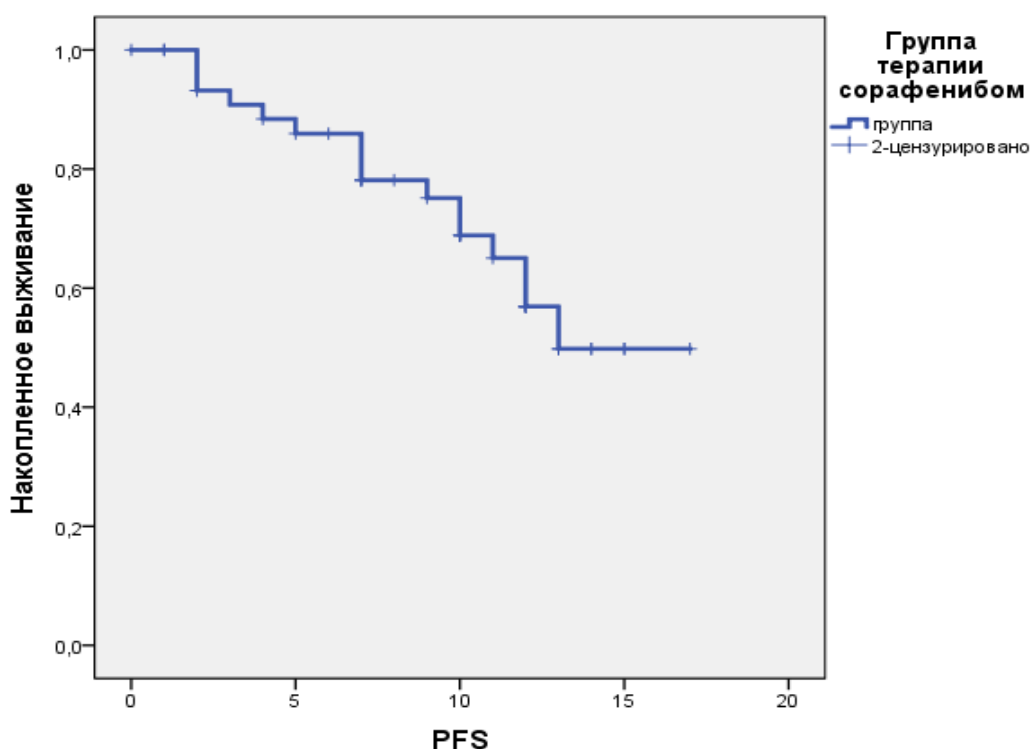


Рисунок 2. Показатель безрецидивной выживаемости больных 2 группы в процессе проведения терапии сорафенибом (месяцы).

Показана кривая Каплана-Мейера безрецидивной выживаемости для всех пациентов, которым проводилась терапия сорафенибом. Средняя безрецидивная выживаемость (PFS) составила 12,657 месяцев (95% ДИ: 10,983-14,33).

На примере больных с костными и легочными метастазами проведен сравнительный анализ эффективности терапии сорафенибом в зависимости от локализации метастазов. Анализ PFS пациентов с метастазами в кости и в легкие представлен на рисунке 32.

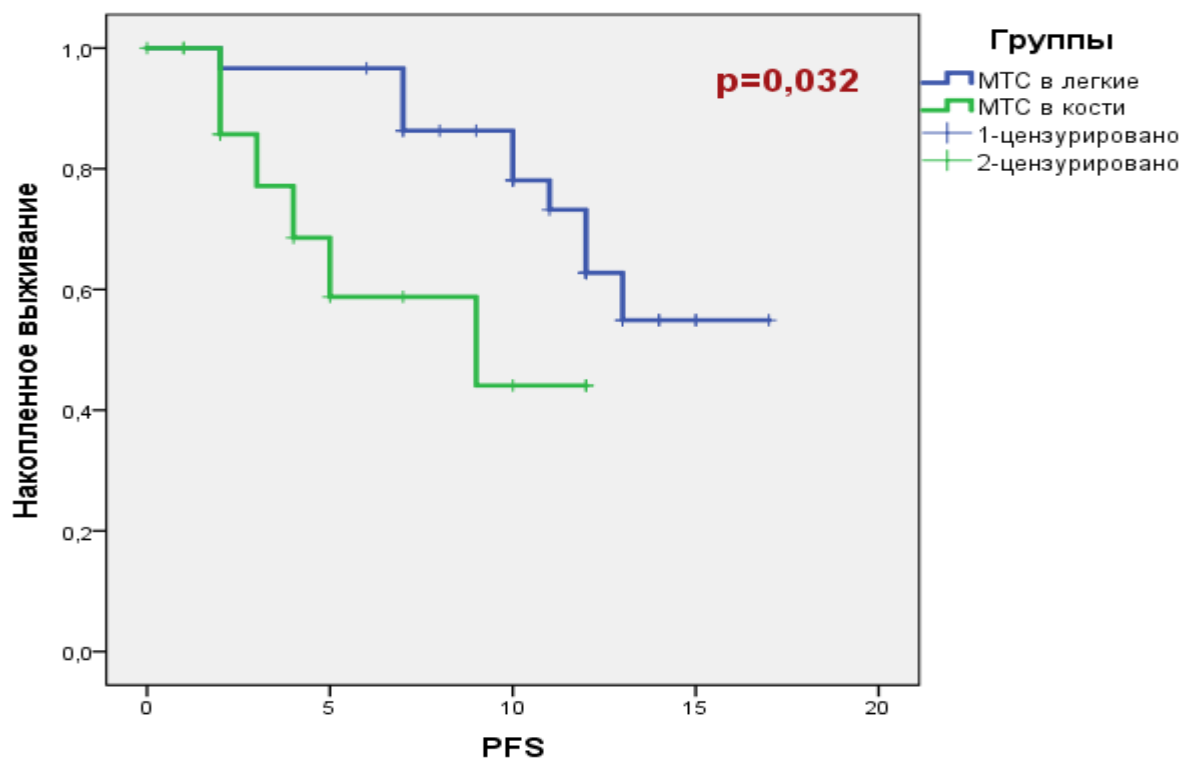


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость больных II группы в процессе проведения терапии сорафенибом в зависимости от локализации метастазов.

Как видно из рис. 3, медиана PFS составляла 12,6 месяцев (95% ДИ: 10,9-14,3). Выявлено достоверное различие по показателю безрецидивной выживаемости в анализируемых группах $p=0,032$). На него оказало влияние наличие метастазов в кости. PFS у пациентов без метастазов в кости составила 13,7 месяцев (95% ДИ: 12,1-15,4), а у пациентов с метастазами в кости - 7,9 месяцев (95% ДИ: 5,6-10,3) ($p = 0,032$).

Стоит отметить, что полного ответа в группе лечения сорафенибом не было. У 6 пациентов (12,8%) отмечен частичный ответ, у 22 (46,8%) зафиксирована стабилизация. Прогрессирование выявлено у 16 больных

(34,0%), из них три человека (6,4%) умерли. 13 пациентам после прогрессирования рекомендован прием ленвантиниба.

В процессе проведения терапии сорафенибом проведен анализ динамики уровня ТГ у пациентов с отдаленными метастазами. Отмечено, что, в общем, уровень ТГ отражал радиологический ответ. Средний уровень ТГ на 22-ой неделе по сравнению с исходным составил минус 42%. (Рисунок 4)

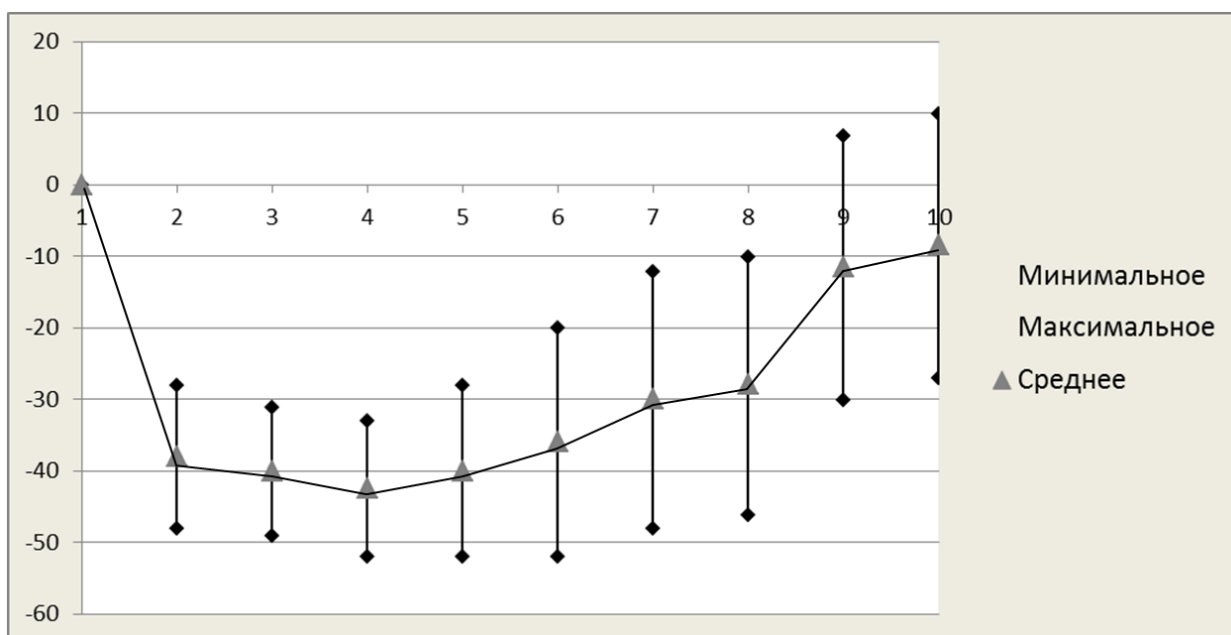


Рисунок 4. Динамика уровня ТГ у пациентов в процессе проведения терапии сорафенибом.

Как видно на рис. 4 у пациентов II группы в начале лечения выявлена тенденция к снижению уровня ТГ, а после 4 цикла зафиксирован рост этого показателя.

Исходя из результатов лечения сорафенибом, пациенты разделены на группы: со стабилизацией процесса, с прогрессированием, и частичным ответом. У них проанализирован уровень ТГ в динамике (Рисунок 5).

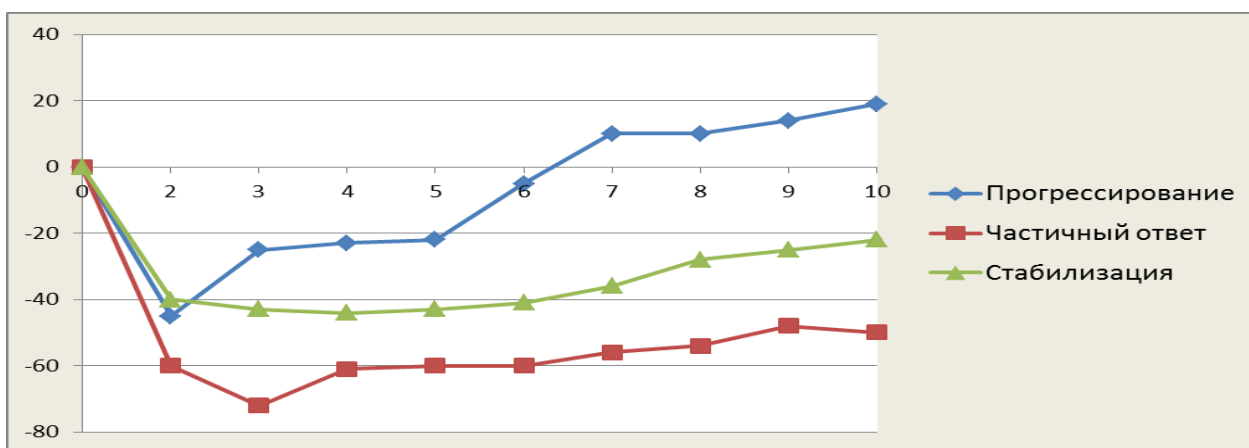


Рисунок 5. Динамика уровня ТГ у пациентов в процессе проведения терапии сорафенибом в зависимости от результата лечения.

Показано, что к второму циклу терапии сорафенибом снижение уровня ТГ происходило у всех больных, а в дальнейшем отмечалась разнонаправленная динамика. У пациентов с прогрессированием уровень ТГ на 6-м цикле терапии достигал показателей исходного значения с дальнейшим ростом на последующих циклах. При частичном ответе уровень ТГ во время проведения терапии сорафенибом после 4-го цикла стабилизировался. У пациентов со стабилизацией после 6-го цикла отмечалось повышение показателей ТГ. Определение уровня ТГ в динамике, возможно, позволит оптимизировать лечебный процесс данным пациента, а при достижении показателей исходного значения поменять схему лечения.

Таким образом, у большинства пациентов с неоперабельными радиойодрезистентными очагами рака щитовидной железы терапия сорафенибом позволила достичь частичный ответ или стабилизацию процесса при низком уровне побочных реакций. Больные данной группы более года жили без рецидива (PFS 12,6 месяцев).

ВЫВОДЫ

1. При сравнении результатов молекулярно-генетических исследований (экспрессии генов TERT, TG, SLC5A5 (ген, кодирующий NIS), KRT 19, KRT 5, ERBB2 и количества мутаций BRAF V600E) в ткани лимфоузлов у групп больных с радиойодрефрактерными и радиойодпозитивными метастазами рака щитовидной железы выявлены достоверные различия в уровне экспрессии мРНК гена натрий-йодного симпортера (NIS) ($p=0,018$), соотношения количества ДНК мутантного BRAF V600E и ДНК BRAF дикого типа ($p=0,047$), а значение экспрессии генов TERT, TG, KRT 19 в этих группах достоверно не отличались ($p>0,05$).

2. При подозрении на распространенный радиойодрезистентный рак щитовидной железы (показателях ТГ более 100нг/мл или АТ-ТГ выше референсных значений), сцинтиграфия всего тела после сеанса радиойодтерапии должна дополняться совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографией с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ\КТ) всего тела.

3. Использование молекулярно-генетических факторов – уровни экспрессии генов SLC5A5, KRT5, ERBB2 и отношение количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа в разработанной прогностической модели позволяет с 90% вероятностью предсказать йодрезистентность. Данным больным показано выполнение профилактической центральной шейной лимфодиссекции.

4. При проведении терапии сорафенибом у пациентов с неоперабельными радиойодрезистентными очагами рака щитовидной железы отмечена противоопухолевая эффективность - частичный ответ и стабилизация у 28 (59,6%) пациентов, а также приемлемый профиль токсичности при проведении лечения - 3 (6,38%) пациентам прервано лечение из-за непереносимости препарата, 21 (44,6%) пациенту производилось временное снижение дозы препарата или её коррекция. Показатель безрецидивной выживаемости составил 12,6 месяцев (95%

доверительный интервал: 10,9-14,3). Выявлено достоверное различие по показателю безрецидивной выживаемости в группах больных с метастазами в кости и в легкие, и больных с метастазами только в легкие. Показатель безрецидивной выживаемости составил 3,7 месяцев (95% ДИ: 12,1-15,4) у пациентов с метастазами в легкие и 7,9 месяцев (95% ДИ: 5,6-10,3) у пациентов с метастазами в легкие и кости ($p = 0,032$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ДРЦЖ рекомендуется проводить определение экспрессии генов - SLC5, KRT5, ERBB2, концентрации BRAF дикого типа и определять отношение количества мутаций BRAF V600 к количеству BRAF дикого типа в метастатических лимфоузлах. Это позволит выделить группу пациентов, изначально рефрактерных к РИТ. Определение таких пациентов позволит сократить количество сеансов РИТ и расширить показания к хирургическому вмешательству.

2. Отсутствие корреляции между наличием мутации BRAF V600 и уровнем экспрессии SLC5 диктует необходимость совместного определения BRAF мутации и уровня экспрессии SLC5.

3. При регионарном метастазировании рекомендуется проведение не более двух курсов РИТ, сохранение активности остаточной опухоли после повторного курса РИТ является показанием к хирургическому лечению.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Авилов О.Н., Солодкий В.А., Фомин Д.К., Измайлов Т.Р. Йодрезистентный рак щитовидной железы: патогенез и подходы к лечению// Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии, - 2017.- Т.3 (<http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v17/docs/avilov.pdf>)

2. Авилов О.Н., Солодкий В.А., Каприн А.Д., Иванов С.А., Фомин Д.К., Боженко В.К., Севрюков Ф.Е., Крылов В.В., Джикия Е.Л., Блантер Ю.А., Измайлов Т.Р. Результаты лечения больных с диагностированными

регионарными метастазами дифференцированного рака щитовидной железы
// Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.- 2018.- Т.2
(<http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v18/docs/avilov.pdf>)

3. Джикия Е.Л., Авиллов О.Н., Киселева Я.Ю., Кулинич Т.М., Боженко В.К.
Na⁺/I⁻ Симпортер (Nis): структура, функции, экспрессия в норме и опухолях
// Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.- 2018. - Т. 1
(<http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v18/docs/gzikia.pdf>)

4. Солодкий В.А., Каприн А.Д., Иванов С.А., Фомин Д.К., Боженко В.К.,
Северюков Ф.Е., Крылов В.В., Джикия Е.Л., Блантер Ю.А., Измайлов Т.Р.,
Авиллов О.Н. Возможности дооперационной диагностики
йодрезистентности регионарных метастазов дифференцированного рака
щитовидной железы// Вопросы онкологии. – 2019.- Т.65, № 9.- С. 83-87

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ:

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТ-ТГ - антитела к тиреоглобулину
ГБк - гигабеккерель
ДРЩЖ - дифференцированный рак щитовидной железы
ЛУ - лимфатический узел
МКИ - мультикиназные ингибиторы
ОФЭКТ-КТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография,
совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РЙТ - радиойодтерапия
РФП - радиофармпрепарат
РЩЖ - рак щитовидной железы
СВТ - сцинтиграфия всего тела
ТГ – тиреоглобулин
BRAF - ген, кодирующий белок B-Raf
ERBB2 - ген, кодирующий белок HER2/Neu
KRT - цитокератин
NIS – sodium (Na)-iodide symporter – натрий-йодный симпортер
PFS – показатель безрецидивной выживаемости
SLC5A5 - ген, кодирующий NIS
TERT - telomerase reverse transcriptase - теломеразная обратная
транскриптаза.
TG– ген, кодирующий белок тиреоглобулин