УДК 616.441-006.6: 575.1

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

[1]Мурашко Р.А., [1]Шатохина А.С., [2]Стукань А.И., [1]Дулина Е.В.

[1]ГБУЗ «Клинический Онкологический Диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар;

[2]ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, e-mail: jolie86@bk.ru

Проведён анализ литературы для уточнения молекулярных особенностей гистологических вариантов дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) и возможностей таргетной терапии. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) зачастую имеет благоприятное течение. Морфологически можно выделить несколько вариантов опухоли. Наиболее злокачественными являются диффузный склерозирующий, высококлеточный и островковый типы. В зависимости от факторов риска, пациентам рекомендуется оперативное лечение, супрессия тироксином и радионуклидная терапия. В некоторых случаях у больных ПРЩЖ заболевание протекает весьма агрессивно, а также развивается радиойодрезистентность. В этих случаях назначается таргетная терапия. Это обосновано с позиций молекулярных особенностей ПРЩЖ. При этом наиболее часто выявляются мутации RET/PTC3, RAS, B-RAF. Мутации в гене B-RAF (V600E) обнаружены у 30%–70% больных папиллярным РЩЖ. Амплификация PI3K встречается в 16% папиллярного РЩЖ, 30% фолликулярного РЩЖ и в 50% анапластического РЩЖ. Также при ПРЩЖ выявлена гиперэкспрессия гена обратной транскриптазы теломеразы (TERT). Для лечения радиойодрефрактерного распространённого и прогрессирующего дифференцированного рака щитовидной железы применяется мультикиназный ингибитор сорафениб. Мишенями сорафениба являются C-RAF, B-RAF, VEGF рецептор-1, -2, -3, PDGF рецептор-β, RET, c-kit и и Flt-3. Сорафениб способен ингибировать рост опухоли, прогрессию, метастазирование, ангиогенез и блокировать механизмы защиты опухоли от апоптоза. В исследовании III Фазы (DECISION) было показано увеличение медианы ВБП на 5 месяцев у пациентов, принимающих сорафениб в сравнении с группой плацебо. Резистентность развивалась у большинства пациентов, у кого был частичный ответ или стабилизация заболевания, после 1–2 лет применения сорафениба. Это диктует необходимость поиска возможностей последующей терапии. Последующее лечение может включать МКИ ленватиниб, второй одобренный МКИ для лечения распространённого дифференцированного РЩЖ, участие в клинических исследованиях или применение МКИ за рамками показаний.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), радиойодрезистентность, молекулярные особенности, сорафениб

DIFFERENTIATED THYROID CANCER: HISTOLOGIC FEATURES, MOLECULAR ASPECTS AND TARGET TREATMENT OPTIONS

[1]Murashko R.A., [1]Shatohina A.S., [2]Stukan A.I., [1]Dulina E.V.

[1]Clinical Dispensary of Oncology №1 of Ministry of health care of Krasnodar region, Krasnodar;

[2]Kuban State Medical University Ministry of health care of Russia, Krasnodar, e-mail: jolie86@bk.ru

We have analyzed source to evaluate molecular features of histological subtypes of differentiated thyroid cancer (DTC) and opportunities of target therapy. Papillary thyroid cancer (PTC) more often has a good prognosis. There are few morphological types that are thought to be aggressive – diffuse sclerotic, tall cell variant and insular type. Treatment options depend on risk factor and include surgery, suppressive dose of thyroxine and radionuclide therapy. In some cases PTC behaves very aggressively and even resistance to radioiodine can occur. Target therapy is usually assigned if it happens. It is justified under molecular characteristics of PTC. RET/PTC3 rearrangements, RAS B-RAF-mutations may occur in PTC. Mutations in gene B-RAF (V600E) are described in 30%–70% cases of PTC. PI3K-amplification is identified in 16% cases of PTC, 30% cases of follicalar thyroid cancer and in 50% of anaplastic thyroid cancer. In PTH hyperexpression of telomerase reverse transcriptase (TERT) is newly described alteration. The multikinase inhibitor sorafenib can be used as a treatment option in case of resistant to radiotherapy advanced and progressive DTH. Sorafenib targets C-RAF, B-RAF, VEGF reseptor-1, -2, -3, PDGF receptor-β, RET, c-kit and Flt-3. It can inhibit tumor growth, progression, metastasizing, angiogenesis and initiate apoptosis. Phase III investigation (DECISION) demonstrated benefit in 5 month of increasing median of progression-free survival (PFS) in sorafenib arm compare to placebo. In patients who had partial response or stabilization, resistance to sorafenib was observed after 1–2 years of treatment. So there is strong necessity in searching new treatment possibilities. It can include MKI lenvatinib, the second MKI approved for the treatment of advanced DTC, participation at clinical researches.

Keywords: Papillary thyroid cancer (PTC), resistance to radioiodine, molecular features, sorafenib

Рак щитовидной железы (РЩЖ) занимает 5 место в структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями у женщин и 9 место в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями в США. Ежегодно от этой патологии умирают менее 2000 человек. На протяжении нескольких десятилетий показатели смертности остаются стабильными. Наиболее часто встречающаяся форма РЩЖ,

дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ), возникает из фолликулярных клеток щитовидной железы (ЩЖ). Выделено 2 гистотипа ДРЩЖ – папиллярный и фолликулярный РЩ. Большинство пациентов излечиваются от этой патологии или заболевание имеет индолентное течение. Небольшой процент больных имеют метастазы, не отвечающие на терапию радиоактивным йодом или тироксином [4].

В России за последнее десятилетие отмечается неуклонный рост заболеваемости РЩЖ. В структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями женского населения страны в 2014 году рак щитовидной железы составил 2.8%. К примеру, в 2004 году в России было выявлено 1141 человек с впервые установленных диагнозов РЩЖ. В 2014 эта цифра составила 1655 человек. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости РЩЖ в России характеризуется приростом на 13,11% за 10 лет (2004–2014). Самые высокие показатели заболеваемости РЩЖ приходятся на возрастную группу от 52 до 54 лет [1].

Показатели выживаемости у больных ДРЩЖ высокие. У них, как привило, не бывает отдалённых метастазов и не отмечено локального роста. В 85% случаев эти больные преодолевают порог 10-летней выживаемости [4].

Большинству пациентов с диагнозом дифференцированного РЩЖ показано оперативное лечение первичной опухоли. Объем операции (гемитиреоидэктомия, тиреоидэктомия или удаление ЩЖ с лимфодиссекцией) определяется согласно предоперационному риску рецидива. Так же назначается и терапия радиоактивным йодом после тиреоидэктомии. Локальные или отдалённые метастазы могут выявляться у 10% больных дифференцированным РЩЖ. В этих случаях имеются различные варианты лечения. Терапия может включать назначение нескольких сеансов терапии радиоактивным йодом, удаление метастаза хирургически, и /или ДЛТ [5]. Несмотря на лечение, одна – две трети пациентов с метастатическим дифференцированным РЩЖ становятся резистентными к радионуклидной терапии. Радиойодрезистентность случается менее, чем у 5% пациентов с РЩЖ. Эта группа пациентов имеет плохой прогноз, 10–летняя выживаемость составляет 10% , а средняя продолжительность жизни от выявления метастазов колеблется в диапазоне от 3 до 5 лет. Пациентам с распространённым, прогрессирующим и радиойодрезистентным ДРЩЖ назначается таргетная терапия мультикиназными ингибиторами (МКИ) [4]. На настоящий момент одобрены 2 МКИ – сорафениб и ленватиниб. Практическое применение МКИ в клинике варьирует в зависимости от локальных рекомендаций и опыта лечащего врача [3]. Существуют некоторые аспекты назначения этих препаратов в клинической практике. Наиболее важными задачами в клинике являются установление факта радиойодрефрактерности и отбор кандидатов для системной терапии [10].

Гистологические особенности ПРЩЖ

Недавно проведённые исследования указывают, что некоторые варианты ПРЩЖ (диффузно-склерозирующий, высококлеточный и инсулярный варианты) проявляют себя либо как высокоагрессивные опухоли, либо как дифференцированный ПРЩЖ или недифференцированная карцинома ЩЖ, с высокой частотой метастазирования, рецидивов, радиойодрезистентностью.

Фолликулярный вариант ПРЩЖ сложно отличить от фолликулярной аденомы. Отличия выявляются на уровне цитологических признаков. По этой причине в сложных случаях необходимо определять иммуногистохимические и молекулярные маркеры для установления диагноза. Прогноз при этом типе опухоли такой же, как и при ПРЩЖ, за исключением случаев диффузного или многоузлового фолликулярного варианта с более агрессивным течением. Прогноз зависит от степени инвазии. Высококлеточный вариант составляет лишь 1% ПРЩЖ, имея боле агрессивное течение в отличие от типичного ПРЩЖ. Он представлен клетками, которые в 2–3 больше в длину, чем в ширину. Исходя из имеющихся данных, при этом варианте распространение за пределы ЩЖ наблюдается в 33% случаев. Также поражение лимфоузлов чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин. Мутация BRAF обнаружена у 93% пациентов с высококлеточным типом и в 77% случаев типичного ПРЩЖ. Диффузно-склерозирующий вариант ПРЩЖ составляет 0.7–6.6% ПРЩЖ. Зачастую этот вариант встречается в педиатрической практике и у пациентов, подвергшихся воздействию излучения [8]. Наиболее частые мутации – T1799A миссенс – мутация в 15 экзоне гена BRAF и мутация RET/PTC, ведущие к активации сигнального каскада RAS-RAF-MAPK [10]. Этот подтип связан с высокой частотой отдалённых метастазов, плохим прогнозом, женским полом и молодым возрастом [9]. Инсулярный РЩЖ встречается в 0.3% ПРЩЖ. Зачастую эта опухоль выявляется у пожилых пациентов в возрасте от 48–61 года. Характерна для мужчин [10]. Распространяется за пределы ЩЖ в 47.3%

случаев, лимфоузлы вовлечены в 61.9% случаев, около 30% пациентов имеют отдалённые метастазы [6].

Молекулярные особенности ДРЩЖ

За последние тридцать лет наблюдается значимый прорыв в понимании влияния соматических генных нарушений на клинические исходы у больных ДРЩЖ. Большинство этих генетических реаранжировок и мутаций влияют на инициацию опухолевого роста, но не на прогрессирование. Реаранжировки RET/PTC были описаны среди первых молекулярных нарушений при ДРЩЖ. Наиболее распространённые реаранжировки – RET/PTC 1 и RET/PTC3. Перестройка RET/PTC 1 характерна для молодых пациентов и ассоциирована с высокой частотой метастатического поражения лимфоузлов. С другой стороны, реаранжировка RET/PTC 3 встречается в детском возрасте и ассоциирована с предшествующим облучением. Онкогены RAS кодируют 3 белка (H-, K-, and N-RAS). Наиболее часто при ДРЩЖ выявляются точковые мутации в кодонах 12 или 61. Активация этих белков увеличивает пролиферативную активность клеток ЩЖ и снижает экспрессию тиреоглобулина, тиреопероксидазы и NIS протеина. Мутации RAS встречаются с одинаковой частотой в аденомах ЩЖ, ДРЩЖ и анапластических опухолях. Около 15%–20% папиллярных опухолей ЩЖ могут иметь мутации онкогена RAS, в основном фолликулярного варианта, которые инкапсулировнаы и имеют низкую частоту метастазирования в лимфоузлы [4]. Высокая частота этой мутации выявлена у больных ДРЩЖ с отдалёнными метастазами, чувствительными к радиойоду. Несмотря на способность к накоплению препарата, радиойодтерапия оказывается неэффективной у большинства пациентов с ДРЩЖ, чувствительным к радиойоду и имеющим мутацию RAS [7]. Тем не менее, наличие мутации RAS может служить предиктором эффективности терапии МКИ селюметинибом у больных радиойодрефрактерным ДРЩЖ. Описаны случаи более агрессивного течения ДРЩЖ при наличии этой мутации.

Мутации в гене B-RAF (V600E) обнаружены у 30%–70% больных папиллярным РЩЖ. Установлено, что опухоли с этой мутацией чаще распространяются за пределы ЩЖ, метастазируют в лимфоузлы, чаще рецидивируют и меньше поглощают радиойод. Также описано ,что B-RAF мутация может присутствовать в различных участках опухоли.

Сигнальный каскад фосфоинозитид – 3 – киназы (PI3K) регулирует рост, подвижность и выживаемость клеток. Активирующие мутации гена PI3K в основном присутствуют в клетках фолликулярного и анапластического рака. Тем не менее, амплификация PI3K встречается в 13% фолликулярных аденом, 16% папиллярного РЩЖ, 30% фолликулярного РЩЖ и в 50% анапластического РЩЖ.

Недавно при ДРЩЖ обнаружена гиперэкспрессия гена обратной транскриптазы теломеразы (TERT), которая играет значимую роль в иммортальности клеток. Также обнаружены соматические точковые мутации, которые повышают активность теломеразы. TERT мутации обнаружены в 11% случаев при фолликулярном РЩЖ и в 16%–40% случаев папиллярного рака ЩЖ (зачастую ассоциированы с B-RAF мутациями). Гиперэкспрессии или мутации гена TERT коррелируют с более агрессивным течением опухолей, чем при наличии мутаций B-RAF. Эти пациенты имеют высокий риск рецидива заболевания.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) гиперэкспрессирован как в самой опухоли, так и в кровеносных сосудах опухоли. Его основной рецептор – VEGFR-2– гиперактивирован при ДРЩЖ и вовлечен в неопластический рост, прогрессирование и агрессивность. На сегодняшний день это основная мишень многих МКИ при радиойодрефрактерном ДРЩЖ [4].

Возможности таргетной терапии при ДРЩЖ

Сорафениб – это МКИ одобренный для лечения первичного рака почки, распространённой гепатоцеллюлярной карциномы и распространённого прогрессирующего ДРЩЖ. Мишени Сорафениба – C-RAF, B-RAF, VEGF – рецептор (VEGFR)-1, -2, -3, PDGF receptor (PDGFR)-β, RET, c-kit, and Flt-3. Препарат ингибирует рост опухоли, прогрессию, метастазирование и ангиогенез, а также нарушает механизмы защиты клетки от апоптоза [4].

В июле 2014 года опубликовано первое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-конролируемое исследование (DECISION) по анализу эффективности стандартной дозы сорафениба 800 мг у больных радиойдрефрактерным местнораспространённым или метастатическим ДРЩЖ. Популяция включила 417 пациентов (207 в группе сорафенибва и 210 в группе плацебо) с медианой наблюдения 16.2 месяца. Выживаемости без прогрессирования (ВБП) была длиннее на 5 месяцев в группе больных, получавших сорафениб в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (10.8 и 5.8 месяцев соответственно, отноше-

ние рисков [ОР] 0.587, 95% ДИ 0.454–0.758; P<0.0001). Улучшение ВБП не зависело от возраста, пола, гистологического типа, метастатического очага и размера. Медиана общей выживаемости не была достигнута, общая выживаемость не значительно различалась в двух группах (HR 0.80, 95% CI 0.54–1.19; P=0.14). Необходимо учитывать, что 71.4% пациентов в группе плацебо при прогрессировании получали сорафениб. Частота клинического ответа составила 54% (в контрольной группе 33.8% , P<0.0001) с частотой частичного ответа 12.2% (0.5% в группе плацебо). Стабилизация заболевания более 6 месяцев отмечена в 41.8% случаев (в группе плацебо 33.2%). Полный ответ не был достигнут [2,5]. В исследовании DECISION оценивалась прогностическая значимость биомаркеров при ДРЩЖ. У пациентов с мутациями B-RAF и RAS сорафениб значительно улучшал показатели ВБП в сравнении с больными дикого типа. Тем не менее, ни B-RAF ни RAS мутации не были прогностически значимыми сами по себе, ввиду схожих отношений рисков в группах получающих сорафениб и плацебо для каждой подгруппы мутаций. Авторы исследования DECISION не рекомендуют использовать биомаркеры для определения показаний к назначению сорафениба [4]. В исследовании также оценивалась концентрация тиреоглобулина. Исследователи пришли к выводу, что маркер недостаточно изучен в терапии МКИ [5].

Заключение

Дифференцированный рак щитовидной железы, как правило, хорошо отвечает на специальное лечение. Больные имеют хороший прогноз в отношении показателей безрецидивной и общей выживаемости. Тем не менее, встречаются гистологические подтипы, которые являются предикторами агрессивного течения и/или радиойодрезистентности. При этом имеются специфические молекулярные особенности опухолей, которые могут выступать в роли предикторов течения и ответа на лечение. При прогрессировании заболевания на фоне радиойодтерапии оправдано назначение таргетной терапии. При этом наблюдается увеличение частоты клинического ответа и улучшение показателей выживаемости. Сорафениб был первым зарегистрированным МКИ для лечения категории пациентов, резистентных к радиойодтерапии. Он доказал клиническую эффективность в многочисленных клинических исследованиях. Значимый противоопухолевый эффект, профиль безопасности препарата, небольшой выбор терапевтических опций у больных радиойодрефрактерным ДРЩЖ обосновывают применение сорафениба в клинической практике. Будущие направления терапии РЩЖ будут включать использование комбинированной терапии у пациентов с РЙ-рефрактерным РЩЖ в более ранние сроки и у резистентных к сорафенибу пациентов. В то время, как международные протоколы предписывают прекратить радиойодтерапию при куммулятивной дозе 600мКИ ^{131}I, новые данные говорят о возможном восстановлении чувствительности опухоли к радиойоду. К этому может привести назначение таргетных препаратов – селюметиниб и дабрафениб. Частичный ответ в этом случае наблюдается у 2/3 пациентов. Необходимо отметить, что данные предварительные и требуют более широкой доказательной базы и проведения исследований III фазы [2]. Таким образом, разработки направлений терапии ведутся по пути персонализации лечения рака щитовидной железы. Этот подход приводит к улучшению показателей клинического ответа и показателей выживаемости без прогрессирования.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В, Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2016. – 250 с.

2. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. // Decision investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014. Vol.384. № 9940. P. 319–328.

3. Brose M.S., Smit J., Capdevila J. et al. // Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2012. Vol. 12. №9. P. 1137–1147.

4. Cabanillas M., Hu M.I., Durand J.-B., Busaidy N.L. Challenges Associated with Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Metastatic Thyroid Cancer // Journal of Thyroid Research 2011. Vol. 2011. P.1–9.

5. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. // American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2016. Vol. 26. P. 1–133.

6. Khan A., Nose V. I. Endocrine pathology: differential diagnosis and molecular advances, 2nd ed. New York // Springer 2010. P. 181–236.

7. Sabra M.M., Dominguez J.M., Grewal R.K. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases // J Clin Endocrinol Metab. 2013. Vol. 98. № 5. P. E829–E836.

8. Miftari R., Topçiu V., Nura A. et. al. Management of the Patient with Aggressive and Resistant Papillary Thyroid Carcinoma // Med Arch. 2016 Aug. Vol. 70. № 4. P. 314–317.

9. Sanziana R., Juli S.A. Aggressive variants of papillary thyroid cancer // Current Opinion in Oncology 2013. Vol. 25. № 1. P. 8 – 33.

10. Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol.13 № 2. P. 70215–70218.