

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

проф. дмн Зуков Р.А.

РЕФЕРАТ

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выполнила:

Голубина Ксения Игоревна

ординатор 2 года

специальность онкология

Красноярск, 2023

Рак щитовидной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием эндокринных желез. Молекулярная диагностика при опухолях щитовидной железы широко исследуется в последние несколько десятилетий. Это один из немногих видов рака, заболеваемость которым в последние годы возросла от микрокарцином до распространенных форм большого размера, во всех возрастных группах, от детей до пожилых людей. Большинство исследований сосредоточено на исследовании генетической основы, поскольку наши современные знания о генетическом фоне различных форм рака щитовидной железы далеки от полноты. Молекулярно-генетические исследования имеют несколько основных направлений: во-первых, дифференциальная диагностика опухолей щитовидной железы, во-вторых, прогностическое значение выявленных мутаций при раке щитовидной железы, в-третьих, таргетная терапия при агрессивных или резистентных к радиоактивному йоду формах рака щитовидной железы.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с высокой распространенностью современных методов диагностики частота обнаружения опухолей щитовидной железы (ЩЖ) достаточно высока, так, узлы ЩЖ имеют около 50% пациентов в возрасте 60 лет. И хотя распространенность заболевания зависит от исследуемой популяции, методов, используемых для обнаружения, основной задачей клиницистов остается своевременная диагностика злокачественных форм. Среди опухолей ЩЖ распространенность рака ЩЖ (РЩЖ) составляет около 5%. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) является стандартной диагностической процедурой при образованиях ЩЖ более 1 см, однако она имеет ряд ограничений, таких как необходимость проведения опытными специалистами под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) для обеспечения точности попадания в очаг с дальнейшим исследованием опытным патоморфологом, поскольку клеточные особенности могут быть трудны для интерпретации. Примерно 20–30% заключений ТАБ классифицируются как «неопределенные», относящиеся к диагностическим категориям III–V по классификации Bethesda. Среди хирургически резецированных опухолей ЩЖ, цитологически оцениваемых как «неопределенные», злокачественными поражениями являются примерно 15–30% случаев. В результате большинство удаленных опухолей являются доброкачественными и не требуют такого радикального подхода в лечении. Это имеет огромное значение для пациента, поскольку проведение ненужной операции связано с последующей гормональной терапией и наблюдением у эндокринолога на протяжении всей жизни и может привести к послеоперационным осложнениям и снижению качества жизни пациентов. А кроме того, еще один важный вопрос — это высокая стоимость проводимого хирургического лечения и послеоперационного наблюдения. Таким образом, в настоящее время существует необходимость в методах дооперационной диагностики, которые помогут уменьшить число неоправданных операций, ответив на вопрос о природе образования.

РЩЖ является наиболее распространенным эндокринным раком с увеличением общей заболеваемости за последние 25 лет примерно в два раза. РЩЖ составляет 2% всех видов рака. РЩЖ — это шестой по распространенности рак у женщин, которые в три раза чаще заболевают им в сравнении с мужчинами. Около 2% случаев заболевания

приходится на детей и подростков. В целом 5-летняя выживаемость пациентов с РЩЖ составляет 98%. Однако выживаемость зависит от многих факторов, таких как специфический патоморфологический тип РЩЖ и стадия заболевания.

В зависимости от клеток, из которых образовалась опухоль, можно выделить несколько типов и гистологических подтипов РЩЖ, каждый из которых имеет различные характеристики и прогноз. Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) происходит из фолликулярных клеток и встречается примерно в 95% всех случаев заболевания. ВДРЩЖ делится на четыре группы: папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), который составляет более 85% случаев, фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ) — 10% из общего числа случаев, низкодифференцированный рак щитовидной железы (НДРЩЖ), на долю которого приходится лишь 1–1,5% всех случаев заболевания, и анапластический рак (АРЩЖ) (Кроме того, около 5% случаев РЩЖ происходит из парафолликулярных клеток и является медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ). Считается, что около 75% всех метастазов являются спорадическими, а остальные 25% соответствуют наследственным синдромам, известным как множественная эндокринная неоплазия 2-го типа (MEN2). MEN2 включает в себя три клинически различных типа: MEN2A, MEN2B и семейный МРЩЖ. Семейные не медуллярные РЩЖ являются очень редкими (всего 3–9% всех случаев). Более того, только 5% семейных форм включены в специфические синдромы: Коудена, Гарднера, Вернера, Ли–Фраумени, Мак–Кьюна–Олбрайта, Карнея или DICER1. Молекулярно-генетические исследования последних лет привели к идентификации некоторых генов, ассоциированных с РЩЖ как с семейными, так и спорадическими формами. И поскольку до конца роль идентифицированных мутаций не установлена, для дальнейшего развития необходимы дополнительные исследования с расширением числа наблюдений.

ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РЩЖ характеризуется молекулярными изменениями, такими как активирующие/инактивирующие мутации, перестройки, делеции и изменения числа копий в генах, ответственных за пролиферацию клеток, дифференциацию и апоптоз. В канцерогенезе РЩЖ участвует несколько основных сигнальных путей. С помощью рецепторов регистрируются все меж- и внутриклеточные сигналы, далее они обрабатываются посредством каскада точно согласованных действий сигнальных путей, которые направляют работу ядерных белков. Основным моментом в функционировании сигнальной трансдукции являются контроль и регуляция генной экспрессии. Клетка реагирует на поступающие сигналы, интегрирует их и посредством активации или подавления активности тех или иных генов преобразует в требуемый клеточный ответ. Любые нарушения регуляции или разлад равновесия сигнальных процессов приводят к серьезным последствиям как для отдельной клетки, так и для всего организма. И в первую очередь это относится к ключевым клеточным процессам: пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Так, регуляторные нарушения зачастую вызваны мутациями в протоонкогенах или генах опухолевой супрессии, что ведет к малигнизации клеток и развитию канцерогенеза. Опухолевый рост и прогрессирование РЩЖ тесно связаны с соматическими точечными мутациями в генах BRAF, RAS и RET. Данные

мутации способствуют активации сигнальных путей пролиферации митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), являющихся ключевыми в развитии РЩЖ. Как только экспрессия генов изменяется, начинается развитие РЩЖ, происходят усиление пролиферации клеток, их неограниченный рост и потеря дифференцировки, активация ангиогенеза, инвазии. Сигнальный путь WNT является сигнальным каскадом, в котором задействованы белки, являющиеся супрессорами опухолевого роста, необходимыми для полноценного эмбрионального развития, поддержания фенотипа клеток и дифференцировки. Сигнальные пути рецептора тирозинкиназы (RTK), пути p53 и p73 также вовлечены в многоступенчатый процесс клеточного взаимодействия при РЩЖ, модулируют ангиогенез, пролиферацию и дифференцировку. Изменения всех этих каскадов могут быть связаны между собой различными механизмами, включая генетические и эпигенетические модификации в рецепторах путей и эффекторах.

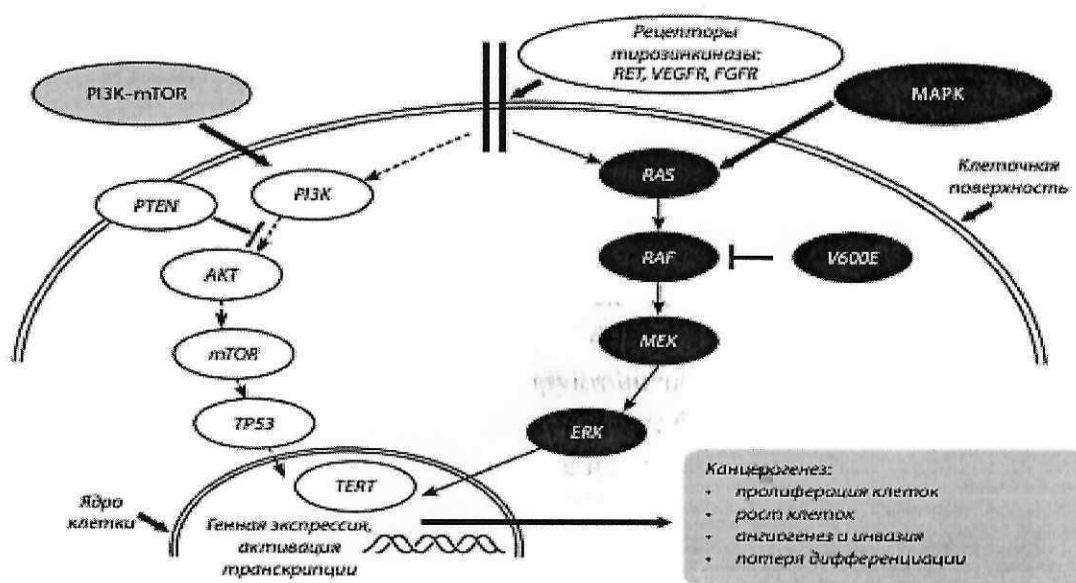


Рисунок 1. Ключевые молекулярные сигнальные пути, участвующие в развитии рака щитовидной железы PI3K-mTOR, MAPK.

Соматические мутации RET. Ген RET (от англ. Rearranged During Transfection, в переводе — перестроенный в процессе трансфекции) кодирует один из рецепторов тирозинкиназы, расположенной на клеточной поверхности молекулы, участвующий в передаче клеточных сигналов семейства глиальных производных нейротрофических факторов, которые передают сигналы для клеточного роста и дифференциации. Соматические точечные мутации RET выявляются в 40–50% sporadic МРЩЖ и связаны с худшим прогнозом для пациентов. При ПРЩЖ перестройки RET (RET/PTC (от англ. Papillary Thyroid Carcinoma, в переводе ПРЩЖ)), по-видимому, являются ранним событием в канцерогенезе, причему пациентов с ПРЩЖ они выявляются в 10–20% случаев. Перестройки RET/PTC ассоциированы со sporadicкими и радиационно-индуцированными ПРЩЖ. Основных онкопротеинов RET/PTC изучено более 10: RET/PTC1, RET/PTC2, RET/PTC3, RET/PTC4, RET/PTC5, RET/PTC6, RET/PTC7, RET/PTC8, RET/PTC9, RET/ELKS, RET/PCM1, RET/RFP, RET/HOOK3, наиболее распространенными из них являются перестройки RET/PTC1 (70% случаев) и RET/PTC3 (до 30% случаев). Они являются наиболее изученными молекулярными событиями при

ПРЦЖ и определяющими при оценке опухолей ЦЖ с неопределенным цитологическим заключением.

Соматические мутации BRAF. Ген BRAF кодирует серин-треонин-киназу, которая активирует эффекторы MAPK-пути. Мутации в гене BRAF связаны с развитием рака, так как под контролем факторов роста и гормонов активация этого пути в норме регулирует сохранение и пролиферацию клеток, а нарушения стимуляции данного пути могут приводить к избыточной клеточной пролиферации и к ошибочной устойчивости к апоптозу. Мутации в гене BRAF обнаруживаются у пациентов с ПРЦЖ в 30–67% случаев. Наиболее частая мутация в гене BRAF — это мутация BRAFV600E (p.Val600Glu, широко известная как V600E), которая обнаруживается в 95% случаев, используется в качестве биомаркера риска при ПРЦЖ. Она относится к мутациям с высокой киназной активностью, как и другие, реже встречающиеся мутации Glu586Lys, Val600Asp, Val600Lys, Val600Arg, Lys601Glu и др. Частота злокачественных опухолей в BRAF-позитивных образцах ТАБ составляет 99,8%. В образцах с неопределенным цитологическим заключением мутация BRAF выявляется от 15 до 39% случаев. Таким образом, определение мутации BRAF V600E может значительно улучшить точность дооперационной диагностики ПРЦЖ.

Соматические мутации RAS. Гены RAS (H-, N-, K-RAS) кодируют участвующие во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов факторов роста цитоплазматические белки. Они играют важную роль в дифференцировке, клеточном росте и миграции. Локализация мутаций RAS чаще всего встречается в экзоне 3 (кодоны 59 и 61), реже в экзоне 2 (кодоны 12 и 13) или 4 (кодоны 117 и 146) [10, 44]. Точечные мутации генов RAS встречаются в фолликулярной аденоме (ФА), ФРЦЖ (40–53%), ПРЦЖ (0–20%), фолликулярном варианте ПРЦЖ (17–25%), НДРЦЖ и АРЦЖ (20–60%). Мутация в экзоне 3 кодона 61 NRAS выявлялась в фолликулярных опухолях в четыре раза чаще, чем при ПРЦЖ, и это вторая по частоте распространенности точечная мутация после мутации BRAF V600E с частотой встречаемости 8,5%. Таким образом, мутации RAS ассоциируются с фолликулярными опухолями, которые могут переходить от преинвазивного поражения к истинной злокачественности, будь то ФРЦЖ, ПРЦЖ или фолликулярный вариант ПРЦЖ, который наиболее трудно диагностируется при ТАБ.

Соматические мутации TERT. Ген TERT кодирует каталитическую субъединицу теломеразной обратной транскриптазы, которая выполняет ключевую роль в поддержании длины теломер. Наиболее распространенной мутацией TERT является C228T, реже C250T. Точечные мутации гена TERT не обнаружены при доброкачественных опухолях ЦЖ и при МРЦЖ, частота встречаемости при ВДРЦЖ невысока и составляет 10%, однако достаточно велика при НДРЦЖ (40%) и АРЦЖ (до 73%). Обнаружение данной мутации при ТАБ может значительно улучшить дооперационную диагностику более агрессивных форм РЦЖ.

Другие значимые мутации при РЦЖ. Перестройки с участием гена киназы анапластической лимфомы (ALK) и стрипатина (STRN) активируют ALK-киназу, индуцируя канцерогенез. Такое слияние может представлять собой терапевтическую мишень для пациентов с высокоагрессивными типами РЦЖ.

Ген NTRK относится к кодирующим рецепторы тирозинкиназы. Перестройки гена NTRK

приводят к активации сигнального пути MAPK. Распространенность перестроек NTRK составляет примерно 1–5% при ПРЦЖ и с более высокой частотой встречается у пациентов с историей облучения.

Мутации гена PIK3 являются активирующими и, как правило, происходят в горячих точках экзона 9 и 20. Они были выявлены при ФРЦЖ и АРЦЖ, как и соматические мутации PTEN. При наследовании мутаций PTEN у пациентов с синдромом Каудена повышен риск развития ФРЦЖ.

TP53 является опухолевым супрессором, который играет важную роль в регуляции клеточного цикла и репарации ДНК. Точковые мутации TP53 обнаруживаются в 50–80% АРЦЖ и при НДРЦЖ или при запущенных формах РЦЖ.

Мутации гена CTNNB1 (бета-катенин) активируют в WNT сигнальный путь. Частота встречаемости точечных мутаций в экзоне 3 гена CTNNB1 при АРЦЖ — более чем в 60% случаев.

При АРЦЖ накопление нескольких онкогенных изменений эквивалентно повышенному уровню дифференцировки и агрессивности. Роль, которую p53 играет в канцерогенезе щитовидной железы, хорошо известна, но роль остальных членов семьи p53 в РЦЖ нуждается в дальнейших исследованиях. Все больше данных свидетельствует о том, что такие члены семьи благоприятствуют развитию множественных вариантов РЦЖ, и, кроме того, они используются в качестве терапевтических мишеней.

Соматические мутации гена TSHR наиболее часто встречаются при автономно функционирующих узлах ЩЖ, однако, в том числе, были обнаружены и при РЦЖ. Поэтому данный маркер можно использовать лишь в комбинации с другими маркерами опухолей ЩЖ.

GNAS является геном, кодирующим альфа-субъединицу гетеротримерных белковых комплексов G. Мутации гена GNAS преимущественно встречаются при доброкачественных гиперплазированных узлах и ФА. Из чего можно сделать вывод, что изолированная мутация GNAS может быть использована в качестве маркера доброкачественных образований. Кроме того, следует отметить, что различные взаимоисключающие молекулярные изменения могут быть связаны со специфическими стадиями заболевания или с различными гистологическими типами РЦЖ. Кроме того, с учетом встречаемости мутаций и их ролей в канцерогенезе, можно представить процесс прогрессирования рака щитовидной железы от ПРЦЖ и ФРЦЖ в НДРЦЖ и АРЦЖ.

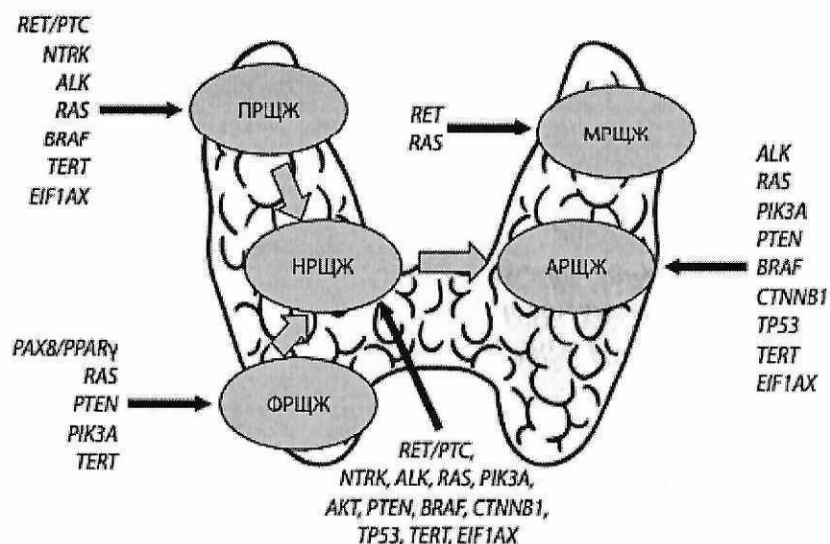


Рисунок 2. Основные генетические изменения, участвующие в канцерогенезе при различных гистологических типах рака щитовидной железы.

Для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ проводится исследование основных, наиболее часто встречающихся молекулярных маркеров. Среди онкогенных мутаций для ПРЩЖ наиболее характерны мутации в генах: BRAF (замещение V600E), RAS, генные перестройки RET/PTC. Для ФРЩЖ наиболее характерны мутации, отображающие перестройки PAX8/PPAR γ , мутации в генах RAS и PTEN-инактивирующие мутации или делеции. АРЩЖ характеризуется мутациями PTEN и CTNNB1, а также инактивацией TP53. Однако изолированное их определение не будет обладать достаточной чувствительностью и специфичностью, а также положительной и отрицательной прогностической значимостью (PPV и NPV) для постановки диагноза.

Согласно клиническим рекомендациям, в настоящий момент применение исследования отдельных генов достаточно ограничено: согласно рекомендациям 2015 г. Американской Тиреоидологической Ассоциации и 2016 г. Американской ассоциации клинических эндокринологов, можно рассмотреть применение молекулярно-генетического тестирования при неопределенных результатах ТАБ (диагностические категории III, IV по классификации Bethesda). Рекомендуются исследование на BRAF, RET/PTC, PAX8/PPR γ и можно рассмотреть мутации RAS. Для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ, согласно российским клиническим рекомендациям 2017 г., может быть использовано генетическое тестирование на BRAF и другие маркеры, такие как RET/PTC, PAX8/PPAR γ , RAS, TERT и пр.) при неопределенных результатах ТАБ (диагностические категории III, IV и V по классификации Bethesda).

Начиная с 2010 г. применяют и исследуют молекулярно-генетические панели, включающие, помимо точечных мутаций, экспрессию наиболее распространенных опухолевых онкогенов и микроРНК. На настоящий момент основными коммерчески доступными являются 4 теста. Однако, несмотря на доступность данных тестов и достаточно высокие PPV и NPV, наиболее значимые научные ассоциации не готовы включить их в свои рекомендации. Это связано с тем, что в настоящий момент отсутствуют данные о прогностическом значении выбранной стратегии лечения пациента в соответствии с полученным результатом теста. Таким образом, несмотря на существенное число обнаруженных генов, которые потенциально можно использовать на

этапе дооперационной диагностики, необходимо накопление дополнительных данных перед тем, как молекулярно-генетическое исследование начнет использоваться в рутинной клинической практике.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Вторым направлением при изучении молекулярного профиля опухолей ЩЖ является оценка связи выявленных генетических изменений с клинико-патологическими особенностями заболевания. Что является крайне важным, так как может привести к разработке точных прогностических критериев, которые облегчат выбор оптимальной тактики лечения для таких пациентов, разработке прогностической генетической маркер-ориентированной стратификации риска, что позволит обосновать при лечении РЩЖ как органосохраняющие операции, так и более агрессивные вмешательства, включая показания к тотальной тиреоидэктомии, профилактической центральной лимфодиссекции (VI уровень), РИТ и супрессивной терапии. Так, мутации гена RET ассоциированы с более агрессивным течением заболевания, большим размером опухоли на этапе диагностики, инвазией, а также повышением риска метастазов лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с MEN2, рекомендовано проводить ранний генетический скрининг у лиц из группы риска, с тем чтобы выявить герминальные мутации RET, которые ассоциированы с самым плохим прогнозом. Примерно у 20% детей с ПРЩЖ выявляют перестройку RET/PTC1 или RET/PTC3. Перестройки RET/PTC были выявлены при доброкачественных заболеваниях ЩЖ, так, высокая распространенность RET/PTC обнаружена у пациентов с тиреоидитом Хашимото.

Соматические мутации в гене BRAF чаще ассоциировались с высоким риском рецидива, агрессивного течения заболевания, метастазами в лимфатические узлы и экстращитовидным распространением и увеличением смертности. Но изолированно мутации в гене BRAF имеют достаточно низкую специфичность при высокой чувствительности, поэтому их трудно использовать при оценке риска рецидива и смертности. Мутации в гене BRAF отсутствуют в доброкачественных узлах ЩЖ, однако они выявляются в трети случаев АРЩЖ.

Соматические мутации в гене RAS являются вторыми по распространенности после BRAF, и их прогностическое значение противоречиво, поскольку обнаружение RAS мутации в ЩЖ не устанавливает степень злокачественности, они встречаются при всех патоморфологических типах новообразований ЩЖ, от доброкачественных до АРЩЖ. При этом частота выявления мутаций RAS при НДРЩЖ и АРЩЖ выше, чем при других типах РЩЖ, и в нескольких исследованиях была подтверждена клинически значимость ассоциации мутации RAS с риском отдаленных метастазов и снижением выживаемости. Кроме того, мутации RAS в сочетании с мутацией TERT были ассоциированы с более агрессивным течением заболевания, высоким риском рецидива и смертностью.

Мутации гена TERT ассоциированы с агрессивными характеристиками опухоли ЩЖ: экстращитовидным распространением, большим размером опухоли, метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами, более продвинутой стадией TNM, а

также рецидивом опухоли и смертностью; с более агрессивным течением РЩЖ; агрессивными типами РЩЖ: НДРЩЖ, АРЩЖ. Мутации гена TERT не встречались при доброкачественных опухолях ЩЖ. В сочетании мутации BRAFV600E и TERT имеют сильное синергетическое влияние на такие параметры, как агрессивность ПРЩЖ, увеличение риска рецидива и смертности пациентов, тогда как при отдельном выявлении мутаций оно существенно меньше.

Поскольку обнаружение мутации EIF1AX встречается как при РЩЖ, так и при доброкачественных опухолях, сложно использовать этот маркер изолированно. Однако одновременное обнаружение мутаций в генах EIF1AX и RAS при фолликулярных опухолях ЩЖ однозначно говорит о злокачественном характере опухоли. Кроме того, при АРЩЖ выявление мутации гена EIF1AX является предиктором наиболее агрессивного течения заболевания. Мутации TP53 и CTNNB1 выявляются при более агрессивном течении ВДРЩЖ, а также при НДРЩЖ и АРЩЖ. Выявление мутаций PTEN, PIK3CA, AKT1 также ассоциировано с АРЩЖ [5].

Таким образом, часть молекулярно-генетических изменений может быть использована в клинической практике в качестве показателя злокачественности опухоли, поскольку связана с более агрессивным течением заболевания, и врач может использовать максимально агрессивную тактику лечения: TERT, RET, BRAF (особенно в сочетании с TERT), TP53, CTNNB1, PTEN, PIK3CA, AKT1. Мутация GNAS может быть маркером доброкачественных образований – в связи с чем тактика терапии может быть минимально агрессивной или ограничиться наблюдением. Еще часть молекулярно-генетических изменений, поскольку выявляется и при доброкачественных, и при злокачественных новообразованиях, может быть использована как дополнительный маркер, который в сочетании с мутациями – показателями злокачественности будет ассоциирован с усилением агрессивности течения заболевания: KRAS, NRAS, HRAS, TSHR, EIF1AX. Изолированное же определение данных мутаций никак не должно влиять на тактику лечения. Тем не менее, несмотря на длительный опыт исследования молекулярных тестов, перед тем, как они будут существенно влиять на показания к хирургическому вмешательству и тактику ведения пациента, необходимо накопление дополнительных данных о долгосрочных результатах их применения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Возможности таргетной терапии при РЩЖ. В подавляющем проценте случаев ВДРЩЖ показывают хороший ответ при стандартном лечении, включающем хирургическое вмешательство с последующей РЙТ (на основе ¹³¹I) и супрессивной гормональной терапией при лечении пациентов высокого риска рецидива. Несмотря на их общий хороший прогноз, отдаленные метастазы уже при постановке диагноза имеются или развиваются при последующем наблюдении у 10–20% пациентов с ВДРЩЖ. Большинство таких пациентов имеют хороший ответ на РЙТ с 40% вероятностью достижения полного и длительного ответа. Однако остальные 60% проявляют первичную или приобретенную устойчивость РЙТ, что требует применения иных дополнительных вариантов лечения. Небольшая доля (<10%) ВДРЩЖ, а также многие МРЩЖ и почти все АРЩЖ не излечиваются стандартными методами терапии. Кроме того, по мере

прогрессирования РЩЖ накопление молекулярных изменений приводит к изменению нормальных функций клеток, результатом чего становится резистентность к РЙТ, что обусловлено нарушением экспрессии натрий-йодного транспортера. Поскольку для парафолликулярных клеток свойственно отсутствие захвата ^{131}I , терапией выбора для локализованного МРЩЖ является тиреоидэктомия с последующей гормональной терапией. Тем не менее таргетная терапия или, реже, химиотерапия могут быть применены при местнораспространенных или метастатических формах заболевания.

АРЩЖ характеризуется быстрым ростом и утратой особенностей, присущих фолликулярным клеткам, в том числе таких, как поглощение йода, в связи с чем АРЩЖ показывает нарушение функции симпортера йодида натрия и устойчивость к РЙТ. Таким образом, лучевая терапия и химиотерапия являются единственными вариантами лечения этого заболевания при том, что исходы являются достаточно мрачными. При агрессивных формах ВДРЩЖ, МРЩЖ, АРЩЖ, НДРЩЖ 5-летняя выживаемость составляет менее 50% в отличие от 98% 5-летней выживаемости для пациентов с йод-чувствительными формами ВДРЩЖ.

Для РЩЖ характерны молекулярные изменения в генах, ответственных за пролиферацию клеток, дифференциацию и апоптоз. В связи с чем в последние годы открытие специфичных для РЩЖ молекулярных мишеней привело к тому, что для терапии агрессивных форм РЩЖ изучается множество таргетных лекарственных препаратов. Однако наличие механизмов внутренней резистентности опухоли к таргетным препаратам, а также системная токсичность препаратов приводят к ограничению их клинической пользы и требуют проведения дополнительных исследований. Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) представляют собой основной класс препаратов для таргетной терапии при РЩЖ. ИТК приводят к изменениям сигнальных путей и модулируют процессы ангиогенеза, пролиферации и дифференциации. Часть из этих молекул имеет завершенные исследования, но не показала существенного влияния на прогноз, часть в настоящий момент продолжает исследоваться, и всего лишь несколько молекул, ингибирующих тирозинкиназы, участвующих в пролиферации клеток, их выживании, развитии ангиогенеза, показали клиническую эффективность. На сегодняшний день одобрение управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. — Food and Drug Administration, FDA) получено для четырех препаратов: сорафениб и ленватиниб для терапии резистентных к РЙТ ВДРЩЖ и кабозантиниб и вандетаниб для терапии МРЩЖ.

Применение ИТК показало существенные преимущества в выживаемости как при резистентном к РЙТ ВДРЩЖ, так и при МРЩЖ. Эти преимущества были получены ценой значительных клинических и финансовых затрат. В то время как дополнительные исследования в настоящее время изучают ингибиторы тирозинкиназ при ВДРЩЖ и МРЩЖ, применение этих препаратов при АРЩЖ было в основном неудовлетворительным. Наоборот, сочетанное применение ингибиторов BRAF и MEK привело к высокой частоте ответа у данной группы пациентов.

Таким образом, в последние несколько лет наблюдается стремительный прогресс в познании молекулярных механизмов, лежащих в основе канцерогенеза ЩЖ. Наряду с идентификацией ключевых генов, способствующих развитию и прогрессированию

заболевания, это привело к введению нескольких биологических методов лечения, в том числе, помимо использования ингибиторов тирозинкиназ, применению моноклональных антител и конъюгатовантитело-лекарственное средство.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание молекулярно-генетических механизмов развития РЦЖ дает широкие возможности к использованию молекулярной диагностики в дифференциальной диагностике, при прогнозировании течения заболевания и при лечении агрессивных форм РЦЖ. И несмотря на то что применение молекулярно-генетических исследований в настоящий момент ограничено низкой доступностью, высокой стоимостью и отсутствием долгосрочных результатов применения в клинической практике, их применение может оказать существенное влияние в персонализированном лечении пациентов с опухолями ЦЖ.

Список литературы

1. Татосян А. Г. Онкогены // Канцерогенез / Ред. Д. Г. Заридзе, М., 2021. С. 103–124.
2. Зильбер Л. А., Ирлин И. С., Киселев Ф. Л. Эволюция вирусо-генетической теории возникновения опухолей. М., 2021.
3. Киселев Ф. Л., Павлиш О. А., Татосян А. Г. Молекулярные основы канцерогенеза у человека. М., 2020.
4. Копнин Б. П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены // Канцерогенез / Ред. Д. Г. Заридзе. М., 2019. С. 125–166.
5. Альтштейн А. Д. Вирусный канцерогенез и роль вирусов в возникновении опухолей у человека // Канцерогенез / Ред. Д. Г. Заридзе. М., 2017. С. 251–327.
6. Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Болотин М.В. и др. Рак щитовидной железы. Клинические рекомендации, 2018 // http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_schitovidnoy_zhelezy_pr2018.pdf.
7. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению многоузлового зоба у взрослых, 2015 // Эндокринная хирургия. 2016. Т. 10, № 1. С. 5-12. doi: 10.14341/serg201615-12.
8. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 // Эндокринная хирургия. 2017. Т. 11, № 1. С. 6-27. doi: 10.14341/serg201716-27.
4. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э. и др. Медуллярный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации Российской ассоциации онкологов, эндокринологов, 2019 // https://oncology-association.ru/nles/new-clinical-guidelines/meduljarnyi_rak_shhitovidnoj_zhelezy.pdf