

АНОТАЦІЯ

Підченко Н. С. Індивідуалізація лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з інсулінорезистентністю.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 — медицина. — Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, 2024.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню молекулярно-морфологічних особливостей папілярного раку щитоподібної залози та індивідуалізації його лікування у хворих з інсулінорезистентністю для підвищення ефективності протипухлинної терапії.

Дисертаційна робота складається з двох частин. У першій частині дисертаційного дослідження обстежено та проаналізовано 142 хворих (23 чоловіки та 119 жінки), які мали гістологічно підтверджений діагноз папілярного раку щитоподібної залози (ПРЦЗ), після радикального хірургічного лікування. Спеціальне лікування хворих на ПРЦЗ здійснювалось згідно з протоколами протипухлинного лікування диференційованих форм раку. В дослідженні оцінювались показники вуглеводного статусу (індекс НОМА-ІР, глікозильований гемоглобін, інсулін, цукор натще, С-пептид) на етапах лікування.

Зі 142 відібраних пацієнтів із ПРЦЗ 77 хворим було призначено та проведено 2 курси радіойодотерапії (РЙТ) до досягнення повної абляції залишкової тканини щитоподібної залози.

Для оцінювання лабораторних показників вуглеводного статусу у хворих на ПРЦЗ в динаміці сформовано дві групи: група порівняння – 40 хворих без інсулінорезистентності (ІР) (індекс НОМА-ІР – до 2,7) та основна група – 37 хворих з наявністю ІР (індекс НОМА-ІР \geq 2,7).

Основну другу групу було розподілено на дві підгрупи за наявністю в схемі лікування бігуаніду метформіну:

– 2 А підгрупа (12 пацієнтів): отримували тільки супресивну гормонотерапію L-тироксином;

– 2 Б підгрупа (25 пацієнтів): додатково до супресивної терапії L-тироксином призначали метформін.

На подальшому етапі було проведено динамічне спостереження (74 пацієнтів) за деякими показниками сигнального шляху інсуліноподібного фактора росту (ІФР-1) та показником ІР (основна група – 37 хворих із наявністю ІР, 1 група порівняння – 27 хворих без ІР, 2 група порівняння – 10 хворих без онкологічної патології).

Проведений кореляційний аналіз параметрів показників ІФР-1, рівня інсуліну та індексу НОМА-ІР у хворих з ІР (лікування за протоколом + метформін) після РЙТ, показав сильний позитивний взаємозв'язок, що доказує ефективність метформіну щодо подолання ІР та зниження рівня ІФР-1. Це дає змогу застосування метформіну в програмі протипухлинного лікування та рекомендувати визначення індексу НОМА-ІР та рівня ІФР-1 в клінічній та лабораторній практиці у хворих на ПРЦЗ.

У другій частині дисертації проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із ПРЦЗ з рецидивним та агресивним перебігом та отримано нові дані щодо циркулюючого ІФР-2 у сироватці крові таких хворих.

У дослідження ввійшли історії хвороб 23 пацієнтів на ПРЦЗ із рецидивним перебігом захворювання: 6 чоловіків і 17 жінок. Зазначеним пацієнтам було проведено комплексне лікування, яке складалося з хірургічного лікування, РЙТ та супресивної гормонотерапії.

При аналізі архівних даних досліджуваних хворих на ПРЦЗ виявлено, що перебіг лікування суттєво визначався величиною першої та другої активності, тривалістю перерви між курсами РЙТ, гістологічною структурою пухлини та розміром залишкової тканини ЩЗ тощо.

Для отримання нових даних щодо циркулюючого ІФР-2 у сироватці крові хворих на ПРЩЗ було сформовано групи дослідження: рецидивний перебіг захворювання на етапі моніторингу – 7 пацієнтів, агресивний перебіг після проведеного хірургічного лікування – 4 пацієнти. Групами порівняння стали 27 хворих на ПРЩЗ без ІР та умовно здорові пацієнти без онкологічних захворювань – 10 осіб. У хворих було досліджено рівень ІФР-2 з метою можливого пошуку новітніх прогностичних маркерів агресивного або рецидивного перебігу ПРЩЗ.

Розраховали відносні ризики та відношення шансів щодо ризику метастазів у лімфовузлах хворих на ПРЩЗ зазначених груп із різними вихідними рівнями ІФР-2 у сироватці крові.

Отже, встановлено критичні значення ІФР-2 як предиктори маніфестації метастазування раку в лімфовузлах й поширеність глибини процесу по типу N⁺. Ці значення можуть бути використані для прогнозування наявності прихованого метастазування у хворих і свідчити про доцільність виконання дослідження на ІФР-2. Зважаючи на це, визначення ІФР-2 у сироватці крові можна використовувати для уточнення ризиків метастазування по типу N⁺ поряд з іншими маркерами.

У дисертаційному дослідженні розроблено індивідуалізовану комплексну програму лікування та постлікувального спостереження хворих на ПРЩЗ з ІР, у якій науково обґрунтовано необхідний комплекс діагностичних досліджень, спрямований на підвищення ефективності виявлення ПРЩЗ, що сприяє більш ефективному лікуванню та зниженню можливого рецидивування та метастазування.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози, індекс НОМА-ІР, інсулін, інсуліноподібні фактори росту, інсулінорезистентність, метформін.

ABSTRACT

Pidchenko N. S. Personalization of treatment for papillary thyroid cancer in insulin-resistant patients.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 — Medicine. — State Organization Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, V.N Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 2024.

The work is concerned with the study of molecular morphological features of papillary thyroid cancer and personalization of treatment for insulin resistant patients to improve effectiveness of anti-tumor therapy.

The dissertation consists of two parts. The first part of the work contains a description of examination and analysis of 142 patients (23 men and 119 women) who had a histologically verified diagnosis of papillary thyroid cancer after radical surgical treatment. Special treatment of patients with papillary thyroid cancer was performed according to the protocols of anti-cancer treatment of differentiated forms of cancer. We assessed the indicators of carbohydrate status (HOMA-IR index, glycated hemoglobin, insulin, fasting blood sugar level, C-peptide) at the stages of treatment.

Out of 142 selected patients with papillary thyroid cancer, 77 patients were prescribed 2 courses of radioiodine therapy until full ablation of the residual tissue of thyroid.

To assess laboratory indicators of carbohydrate status in patients with papillary thyroid cancer over time, we formed two groups: a comparison group that included 40 non-insulin-resistant patients (HOMA-IR index – up to 2,7) and a treatment group that consisted of 37 insulin-resistant patients (HOMA-IR index \geq 2,7).

The treatment group was divided into two subgroups according to the presence of metformin in the treatment regimen:

– Subgroup 2 A (12 patients): received only suppressive hormone therapy with L-thyroxine;

– Subgroup 2 B (25 patients): metformin was prescribed additionally to suppressive therapy with L-thyroxine.

At the next stage, we performed a dynamic examination of 74 patients according to certain indicators of insulin-like growth factor pathway (IGF-1) and insulin resistance (treatment group – 37 insulin-resistant patients, comparison group 1 – 27 non-insulin-resistant patients, comparison group 2 – 10 patients without cancer pathology).

The performed correlation analysis of parameters of IGF-1, insulin level, and HOMA-IR index in insulin-resistant patients (treatment according to the protocol + metformin) after radioiodine therapy showed a strong positive correlation that proved the effectiveness of metformin in overcoming insulin resistance and decreasing IGF-1 level. It gives the possibility to use metformin as a part of anti-cancer treatment and recommend measuring HOMA-IR index and IGF-1 level in clinical and laboratory practice in patients with papillary thyroid cancer.

The second part of the dissertation deals with a retrospective analysis of medical case histories of patients with recurrent and aggressive papillary thyroid cancer. Also, the new data on circulating IGF-2 in the blood serum of these patients are described.

We analyzed medical case histories of 23 patients with recurrent papillary thyroid cancer: 6 men and 17 women. These patients underwent complex treatment consisting of surgery, radioiodine therapy, and suppressive hormone therapy.

When analyzing archive data of patients with papillary thyroid cancer, we found that the treatment course was significantly influenced by the value of the first and second activity duration of the interval between the courses of radioiodine therapy, histological structure of the tumor, and the size of thyroid tissue, etc.

Keywords: papillary thyroid cancer, HOMA-IR index, insulin, insulin-like, growth factors, insulin resistance, metformin.