

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-116-125



# Анапластический рак щитовидной железы: возможности онколога на сегодняшний день

А.Л. Пылев<sup>1</sup>, Д.С. Романов<sup>1,2,3</sup>, Н.В. Ласунин<sup>4</sup>, Д.А. Балаева<sup>2,3</sup>, М.П. Казаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «Центр инновационных медицинских технологий»; Россия, 115191 Москва, Духовской пер., 22Б;

<sup>2</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница РЖД-Медицина»; Россия, 129128 Москва, Будаевская ул., 2;

<sup>3</sup>ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, Дедегатская ул., 20/1;

<sup>4</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

**Контакты:** Денис Сергеевич Романов [romanovronc@gmail.com](mailto:romanovronc@gmail.com)

Непрестанное развитие онкологии как науки в последние десятилетия и годы привело к заметному улучшению результатов лечения пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Значимый вклад в это внесли и диагностика, и хирургия, и лучевая терапия, но его невозможно сравнить с прогрессом, достигнутым за счет совершенствования наших представлений о генетической структуре опухолей и основанных на данных представлениях достижений фармакологии, позволивших добиться качественно иных показателей продолжительности жизни онкологических больных. Названные достижения коснулись и такого серьезного и высоклетального заболевания, как анапластический рак щитовидной железы, к счастью, редко встречающегося в популяции. Данная работа посвящена возможностям применения ингибиторов контрольных точек в лечении этой патологии и увеличению ожидаемой продолжительности жизни пациентов.

**Ключевые слова:** анапластический рак щитовидной железы, ингибиторы контрольных точек, пембролизумаб, метастатическое поражение головного мозга

**Для цитирования:** Пылев А.Л., Романов Д.С., Ласунин Н.В. и др. Анапластический рак щитовидной железы: возможности онколога на сегодняшний день. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):116–25. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-116-125

## Anaplastic thyroid cancer: current capabilities of an oncologist

A.L. Pylev<sup>1</sup>, D.S. Romanov<sup>1,2,3</sup>, N.V. Lasunin<sup>4</sup>, D.A. Balaeva<sup>2,3</sup>, M.P. Kazakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Innovative Medical Technologies; 22B Dukhovskoy pereulok, Moscow 115191, Russia;

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital of Russian Railways-Medicine; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

<sup>3</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

<sup>4</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

**Contacts:** Denis Sergeevich Romanov [romanovronc@gmail.com](mailto:romanovronc@gmail.com)

Continuous development of oncology as a science in the last decades and years led to noticeable improvement in treatment outcomes for patients with various malignant tumors. Diagnostics, surgery, radiotherapy significantly contributed to this improvement, however they cannot be compared to the progress achieved through advancements in our knowledge of genetic structure of tumors and subsequent advancements in pharmacology which allowed to achieve qualitatively better survival in oncological patients. These advancements did not leave out such a serious and highly lethal, though fortunately rare, disease as anaplastic thyroid cancer. This article is dedicated to the possibilities of using checkpoint inhibitors in treatment of this pathology to increase expected life span of the patients.

**Keywords:** anaplastic thyroid cancer, checkpoint inhibitors, pembrolizumab, metastatic brain damage

**For citation:** Pylev A.L., Romanov D.S., Lasunin N.V. et al. Anaplastic thyroid cancer: current capabilities of an oncologist. Opuhohi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(1):116–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-116-125

## Введение

Несмотря на успехи современных онкологических науки и практики, анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) по-прежнему остается заболеванием с крайне плохим прогнозом и 100 %-ной летальностью [1]. Однако мы не вправе считать летальность абсолютной, поскольку во всех посвященных результатам лечения данной патологии работах, в которых медиана показателя общей выживаемости (ОВ) не была достигнута на момент анализа, сообщается о небольших периодах наблюдения, что не позволяет заявить об излечении пациента. Привычные нам показатели ОВ (медиана 5 мес [2, 3], 1-летняя выживаемость 20 % [3, 4], медиана для пациентов, у которых опухолевый процесс ограничен областью шеи, — 8 мес, при распространении процесса за пределы шеи — 3 мес [5], при выявлении метастазов в головной мозг — 1,3 мес), хотя и продолжают звучать во всех современных исследованиях, тем самым оттеняя достигнутые в них результаты, более не должны быть ориентиром в эпоху, когда рекомендации по лечению больных АРЩЖ не исчерпываются хирургией, лучевой терапией и химиотерапией и основываются на результатах молекулярно-генетических исследований опухоли. Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США предлагает учитывать влияние некоторых комбинаций лекарственных препаратов на конкретные, определяемые молекулярно-генетическим способом мутации, в частности:

- дабрафениба и траметиниба — на мутацию V600E в гене *BRAF*;
- ларотректиниба или энтректиниба — на слияние генов *NTRK*;
- селперкатиниба и пралсетиниба — на мутацию в генах *RET*.

Кроме того, сообщается о возможной значимости слияния генов *ALK* с указанием на редкость этой мутации у пациентов с АРЩЖ. Следует отметить исследования российских онкологов, посвященные эффективности применения таргетной терапии у больных АРЩЖ с мутацией р. V600E в гене *BRAF*, которые получали эффективное лечение комбинациями дабрафениб + траметиниб и вемурафениб + кобиметиниб [6, 7].

В первом случае удалось добиться лишь разнонаправленной динамики, выразившейся в заметном уменьшении метастазов в легких и продолжении роста первичной опухоли, что стало причиной смерти пациентки. Во втором случае продолжительность жизни больной превысила 12 мес от момента постановки диагноза, но распространенность процесса была меньшей (хотя установленная стадия IVB (cT2N1aM0) небесспорна с учетом наличия очага в правом легком, регрессировавшего на фоне проведения таргетной терапии). После 3 мес неoadьювантной таргетной терапии коллегам удалось выполнить резекцию R0 первичной

опухоли. Эти результаты хорошо коррелируют с данными об эффективности комбинации анти-*BRAF*- и анти-*MEK*-ингибиторов у пациентов с мутацией в гене *BRAF* исследования V. Subbiah и соавт., в рамках которого 1-летняя ОВ достигла 80 % [8].

Также NCCN полагает целесообразным изучение мутационной нагрузки опухоли (tumor mutational burden, TMB), основываясь на результатах исследования II фазы KEYNOTE-158, где среди 105 пациентов с выявленным TMB-H-статусом (high tumor mutation burden) ( $\geq 10$  Mut/Mb) были 2 больных раком ЩЖ [9]. Нет сомнений, что у пациентов с TMB-H, микросателлитной нестабильностью и экспрессией лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), стоит ожидать ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек. Однако, на наш скромный взгляд, гораздо лучшую эффективность иммунотерапии у пациентов с АРЩЖ демонстрирует опубликованное в 2020 г. исследование J. Capdevila и соавт., в котором в качестве лекарственного агента использовался PD-1-ингибитор спартализумаб [10]. В него были включены 42 пациента с АРЩЖ, 28 из которых имели положительный статус PD-L1. Именно у этих больных зафиксирован ответ на лечение с частотой в 29 % (8/28), включая 3 случая с полным ответом и 5 — с частичным; при этом ответ был лучше у пациентов с PD-L1  $\geq 50$  % и составил 35 % (7/17). Однолетняя ОВ в PD-L1-позитивной когорте больных составила 52,1 %; при этом статистически достоверной разницы между группами PD-L1  $\geq 50$  % и PD-L1  $\geq 1$ —49 % не выявлено; медиана данного показателя в них достигнута не была в отличие от группы PD-L1  $< 1$  %, где этот показатель составил 1,6 мес (1,0—19,6 мес). Ни у кого из пациентов с отрицательным PD-L1-статусом не наблюдалось ответа на иммунотерапию. Авторы исследования не обнаружили влияния факта наличия или отсутствия мутации в гене *BRAF* на ответ на иммунотерапию. Наиболее частыми побочными эффектами иммунотерапии были диарея (12 % случаев), зуд (12 % случаев), повышенная утомляемость (7 % случаев) и повышение температуры тела (7 % случаев). У 3 пациентов в качестве маркера потенциального ответа АРЩЖ на иммунотерапию отмечен статус PD-L1. Данные о частоте развития побочных эффектов иммунотерапии частично представлены в анализе L. Ma и соавт. 2020 г. [11]. Сведения о частоте встречаемости экспрессии PD-L1 у пациентов с АРЩЖ сильно различаются: от 28,6 %, что превышает значение этого параметра у пациентов с высокодифференцированными опухолями щитовидной железы (ЩЖ) [12], до 70—90 % [13]. Что касается возможности применения ингибиторов CTLA-4, то исследования эффективности ипилимумаба у больных АРЩЖ пока не завершены, но у нас есть — пусть пока и основанные на генетических особенностях АРЩЖ — предпосылки к тому, чтобы рассчитывать на возможность

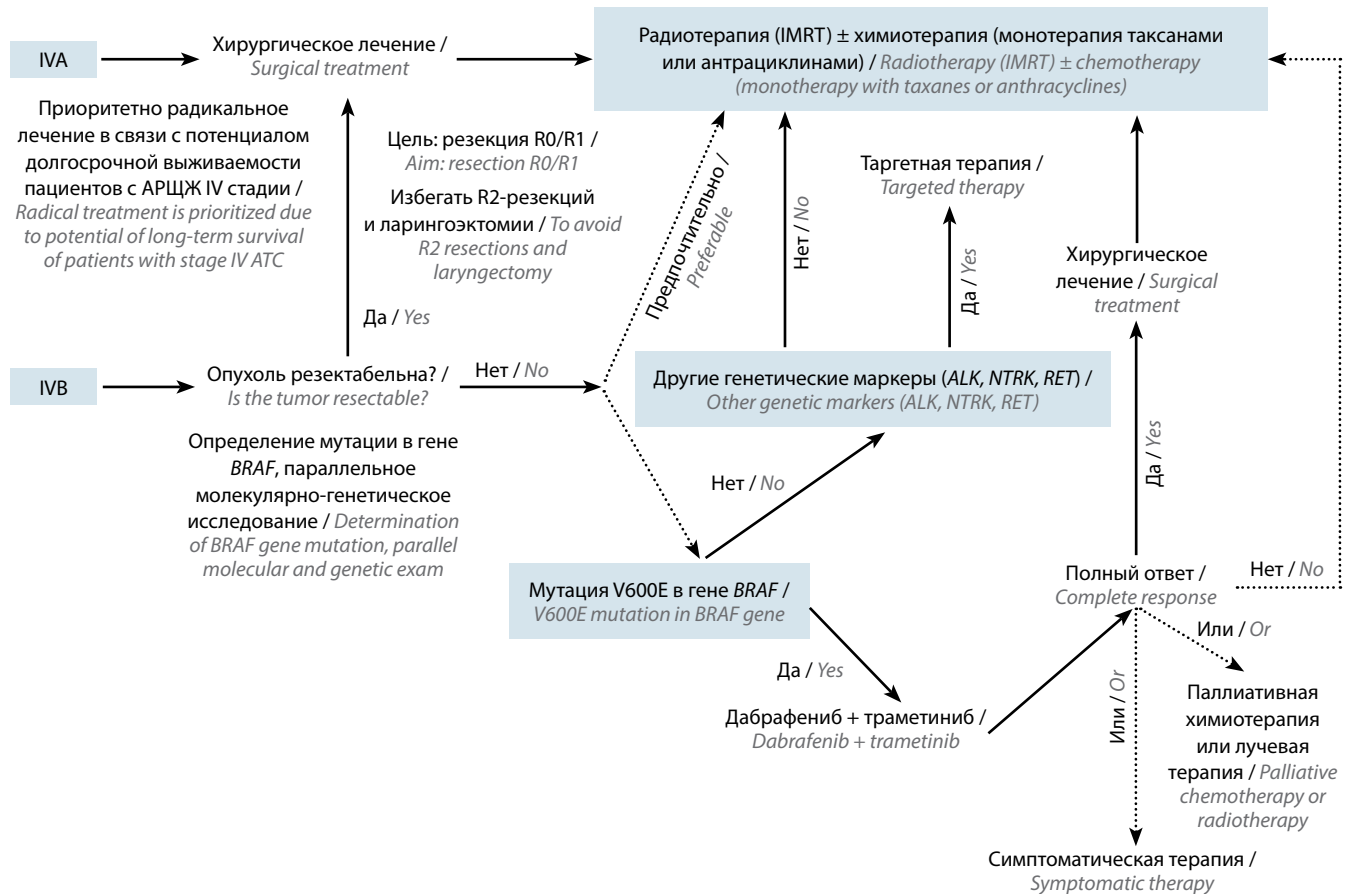


Рис. 1. Алгоритмы лечения пациентов с анапластическим раком щитовидной железы (АРЩЖ) IVA и IVB стадий. IMRT – радиационная терапия модулированной интенсивности

Fig. 1. Treatment algorithms for patients with stage IVA and IVB anaplastic thyroid cancer (ATC). IMRT – intensity modulated radiotherapy

использования препаратов данной группы у этих пациентов [14].

На основе современных достижений онкологии в 2021 г. Американская тиреологическая ассоциация (American thyroid association, ATA) разработала алгоритмы лечения АРЩЖ разных стадий (рис. 1, 2) с пометками: «лечение в рамках клинических исследований настоятельно рекомендуется, если доступно» и «лучшая поддерживающая терапия/хоспис могут потребоваться в любой точке алгоритма» (исходя, вероятно, из возможности резкого ухудшения клинической ситуации у пациента с АРЩЖ) [15].

Как мы можем видеть, в отличие от рекомендаций NCCN, в рекомендациях ATA наличие экспрессии PD-L1 рассматривается в качестве показания для назначения иммунотерапии пембролизумабом или его аналогами. Наш клинический пример также демонстрирует эффективность анти-PD-1-иммунотерапии у пациента с АРЩЖ.

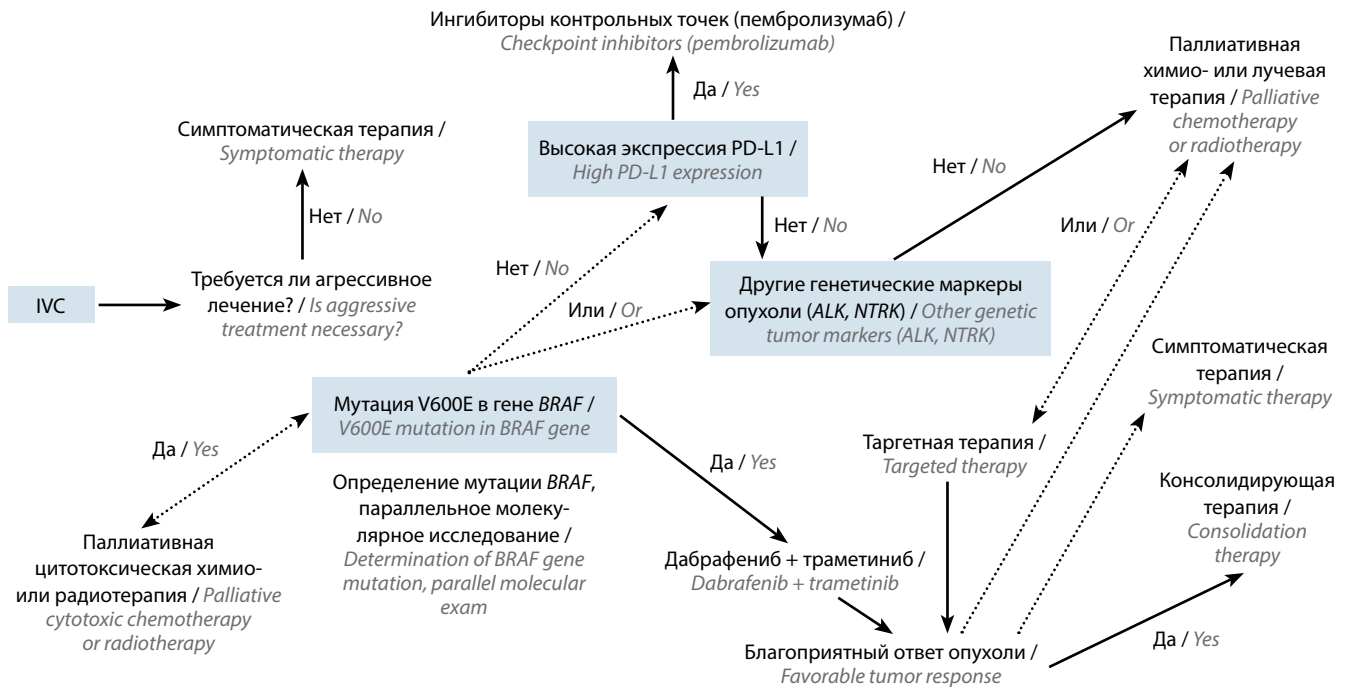
### Клинический случай

Пациент М., 42 лет, летом 2020 г. отметил периферические тянущие боли в горле с иррадиацией в эпига-

стрий, «пульсацию» и боли в ушах. По данным флюорографии выявлено образование правого легкого.

В ходе компьютерной томографии (КТ) от 07.04.2021 в S<sub>4</sub> правого легкого обнаружен опухолевый узел размерами до 1,8 × 1,5 см, а также отмечено увеличение левой доли ЩЖ до 4,4 × 3,4 см, контуры которой были нечеткими, а структура – неоднородной, преимущественно пониженной плотности. 12.05.2021 выполнена тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией.

По результатам гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований выявлен узел размерами до 6,0 × 3,5 × 2,0 см, занимающий практически весь объем левой доли ЩЖ с распространением на перешеек. Представлен инвазивным раком с признаками сосудистой и экстракапсулярной инвазий, без метастазов в 12 исследованных лимфатических узлах (ЛУ), но с участками роста низкодифференцированного рака с признаками сосудистой инвазии во фрагменте ткани паращитовидной железы в материале с маркировкой «паратрахеальные ЛУ слева» и опухолевыми эмболами в просветах отдельных тонкостенных капиллярных сосудов и сосудов мышечного типа в материале с маркировкой «паратрахеальная клетчатка с ЛУ». При пересмотре гистологического



**Рис. 2.** Алгоритмы лечения пациентов с анапластическим раком щитовидной железы IVC стадии. PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1

**Fig. 2.** Treatment algorithms for patients with stage IVC anaplastic thyroid cancer. PD-L1 – programmed cell death ligand-1

исследования (22.05.2021) и ИГХ-исследования (15.06.2021) в другом медицинском учреждении диагностирован низкодифференцированный рак (клетки опухоли экспрессируют TTF1, отдельные – мультицитокератин; не экспрессируют тиреоглобулин, кальцитонин, паратиреоидный гормон) с участками некроза и фиброза, прорастанием ткани ЩЖ до прилегающих волокон скелетных мышц, с ростом во фрагментах ткани паращитовидной железы и с участками некротических и некробиотических изменений во фрагменте опухолевой ткани тимуса, без метастазов в 13 исследованных фрагментах ЛУ.

В ходе молекулярно-генетического исследования от 11.06.2021 мутации V600E и V600K в гене BRAF, G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D в гене KRAS и G12C, G12D, G12S, G13D, G13R, Q61K, Q6L, Q6R в гене NRAS не обнаружены.

По данным КТ от 08.07.2021 в сравнении с данными КТ от 07.04.2021 отмечено увеличение размеров образования в S<sub>4</sub> правого легкого с 1,8 до 3,5 см. На шее слева в ложе удаленной ЩЖ визуализированы ЛУ до 0,7 см по короткой оси. 13.07.21 проведен курс системной радиойодтерапии (4 Гбк).

По данным однофотонной эмиссионной КТ от 15.07.2021 выявлены сливающиеся округлой формы очаги повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) (27 %) в передних отделах нижней трети шеи справа от срединной линии (по КТ – мягкотканное образование (остаточная ткань железы) до 1,2 см в ложе удаленной ЩЖ в правой надключичной области). В S<sub>4</sub> правого легкого обнару-

жен очаг размером до 3,7 см, не накапливающий РФП. 06.08.2021 выполнена атипичная резекция средней доли правого легкого.

По результатам гистологического исследования и ИГХ-исследования от 17.08.2021 опухоль правого легкого, врастающая в стенку мелкого бронха, более всего соответствует метастазу АРЩЖ (рапСК – слабая и умеренная цитоплазматическая реакция в части клеток, ЕМА – выраженная цитоплазматическая и мембранная реакция в части клеток; СЕА – слабая цитоплазматическая реакция в некоторых клетках; РАХ-8 – умеренная и выраженная ядерная реакция в большинстве клеток, экспрессия СК5/6 и СК8/18 – в большинстве клеток; СК19 – слабая и умеренная реакция в единичных клетках; напсин А, десмин, S100, аSMA, TTF-1 – нет реакции; Ki-67 – 50 %), отличающегося от опухоли ЩЖ (экспрессия тиреоглобулина – слабая и умеренная в части клеток, СК19 – очаговая в немногочисленных клетках, РАХ-8 – ядерная в большинстве клеток, TTF-1 – слабая в части клеток, СК5/6 – в некоторых клетках, СК8/18 – в большинстве клеток).

По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (<sup>18</sup>F-ФДГ) от 26.08.2021 в ретротрахеальной области слева, на уровне нижнего края перстневидного хряща, обнаружено нечетко дифференцирующееся от окружающих тканей слабо накапливающее контрастный препарат по контуру образование размерами до 1,2 × 1,0 см (максимальный стандартизированный уровень накопления (SUV<sub>max</sub>) = 11,4), по левому контуру пластинки

щитовидного хряща — аналогичное образование размерами до  $1,0 \times 0,7$  см ( $SUV_{max} = 8,4$ ). Лимфатический узел передней верхней яремной группы слева размером до  $0,9$  см по короткой оси ( $SUV_{max} = 11,5$ ), остальные ЛУ шеи размером до  $0,7$  см по короткой оси не накапливали РФП. В  $S_6$  правого легкого по ходу междолевой плевры определялось образование размерами до  $1,2 \times 0,9$  см ( $SUV_{max} = 12,9$ ) с тяжами к междолевой и костальной плевре, в задних отделах  $S_6$  справа — узелок размерами до  $0,9 \times 0,8$  см ( $SUV_{max} = 3,0$ ), в  $S_3$  справа и в периферических отделах  $S_{1/2}$  слева — узелки размером до  $0,2$  см. В перикардиальной жировой клетчатке справа определялся ЛУ до  $1,0 \times 0,8$  см ( $SUV_{max} = 9,2$ ). В области резекции правого легкого выявлена зона фиброза размерами до  $4,4 \times 2,9$  см ( $SUV_{max} = 4,6$ ); подкожно-жировая клетчатка передней грудной стенки справа на этом уровне уплотнена ( $SUV_{max} = 7,0$ ) — вероятно, реактивные послеоперационные изменения.

Молекулярно-генетическое исследование от 31.08.2021 (опухоль правого легкого): соматические мутации с.1799T>A p.V600E и с.1798\_1799delGTinsAA/AG p.V600K/R в 600-м кодоне 15-го экзона гена BRAF не обнаружены.

В ходе ультразвукового исследования (УЗИ) от 02.09.2021 паратрахеально справа визуализированы ЛУ размерами до  $0,7 \times 0,4$  см с усиленным кровотоком (метастатические? реактивные?), слева в ложе удаленной ЩЖ — узловые образования с очень нечеткими контурами и умеренным кровотоком размерами до  $1,6 \times 1,0$ ;  $1,0 \times 0,7$  и  $2,3 \times 1,2$  см (рецидив). В верхней трети шеи кпереди от сосудов определялся передний верхний яремный ЛУ размерами до  $1,3 \times 1,0$  см с неровными контурами, от которого в левую подчелюстную область отходил тяж размерами до  $1,7 \times 0,7$  см.

По данным УЗИ от 22.09.2021 отмечена некоторая отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухолевых узлов в ложе удаленной левой доли ЩЖ до  $2,3 \times 1,2$  и  $1,2 \times 0,9$  см. В верхней трети шеи слева определялись единичные ЛУ размерами до  $2,2 \times 1,0$  см, паратрахеально справа — ЛУ размерами до  $0,7 \times 0,4$  см; ранее описанный подчелюстной ЛУ не визуализировался.

В ожидании молекулярно-генетического исследования других параметров опухоли и исходя из риска обнаружения отрицательного статуса PD-L1 и отсутствия слияния генов NTRK планировалось проведение послеоперационного курса химиолучевой терапии на область лимфатического коллектора шеи и ложе удаленной ЩЖ, однако у пациента резко появились и стали нарастать нарушения координации движений и одышка. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 25.09.2021 в левой теменной доле на границе с левой затылочной долей выявлен метастаз размерами до  $2,3 \times 2,2 \times 2,3$  см с кистозными включениями, окруженный зоной перифокального отека. По данным топометрической КТ у пациента также обнаружен правосторонний гидроторакс (рис. 3), который был дренирован 28.09.2021. По данным УЗИ от 30.09.2021 вокруг нижнего края правого легкого

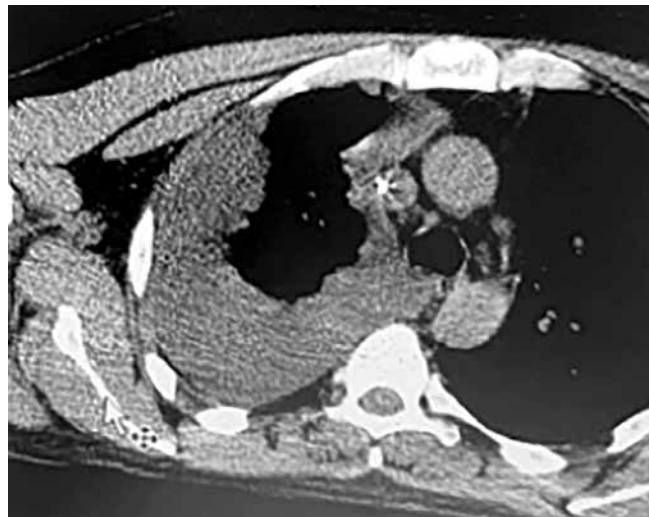


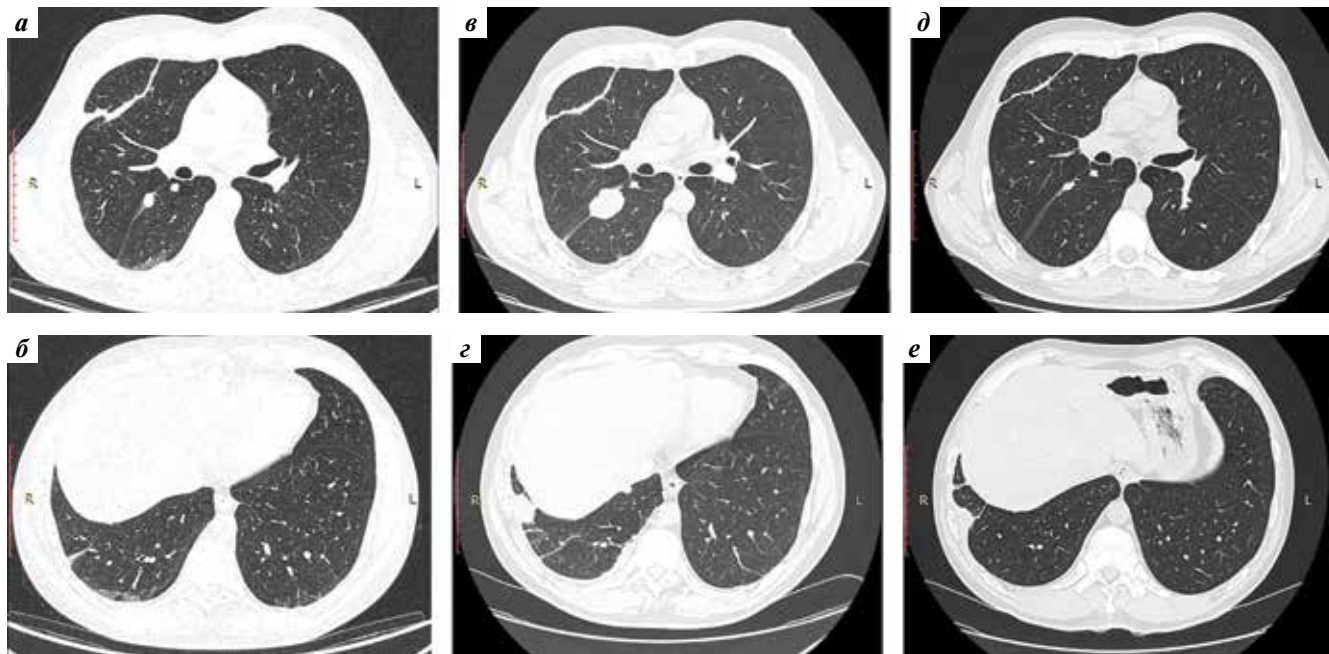
Рис. 3. Топометрическая компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 27.09.2021. Правосторонний гидроторакс, не выявленный в ходе КТ от 17.09.2021

Fig. 3. Topometric computed tomography (CT) of thoracic organs from 27.09.2021. Right-side hydrothorax not observed during CT on 17.09.2021

в плевральной полости определялась полоска жидкости толщиной до  $0,9$  см ( $\sim 100$  мл), а в плевральной полости между передней и задней лопаточными линиями — неоднородные аваскулярные массы толщиной до  $3,6$  см (фибрин? карциноматоз плевры?).

С 27.09.2021 проведен паллиативный курс дистанционной лучевой терапии на весь головной мозг (разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр; суммарная очаговая доза (СОД) 30 Гр — по 08.10.2021) и на ЛУ шеи слева и ложе удаленной ЩЖ (РОД 3 Гр; СОД 33 Гр — по 11.10.2021) в комбинации с введениями цисплатина в дозе  $40$  мг/м<sup>2</sup> 29.09.2021 и 06.10.2021, который прекращен из-за развития лучевого эзофагита. Отмечена положительная динамика по данным МРТ от 17.10.2021 (уменьшение размеров метастаза в левой теменной доле до  $1,3 \times 1,4 \times 1,4$  см и зоны перифокального отека с  $2,2$  до  $1,0$  см) и от 23.10.2021 (уменьшение размеров метастаза до  $1,3 \times 1,3 \times 1,2$  см, зоны перифокального отека — до  $0,7$  см), а также УЗИ от 18.10.2021 (слева в верхней трети шеи кпереди от сосудов определялся гипозоногенный ЛУ размерами до  $1,3 \times 0,8$  см, слева по ходу сосудов — ЛУ размерами до  $0,5 \times 0,3$  см с гипозоногенным ободком, справа — паратрахеальный ЛУ размерами до  $0,4 \times 0,35$  см; слева в ложе удаленной ЩЖ крайне нечетко визуализировались неоднородные узловые образования размерами до  $0,9 \times 0,5$  и  $1,8 \times 0,8$  см). Ультразвуковое исследование от 09.11.2021 показало полный ответ на терапию. Было решено дополнить облучение всего головного мозга проведением курса стереотаксической радиохирургии в редуцированной дозе на солитарный метастаз, который был выполнен 27.10.2021 (РОД 15 Гр; СОД 15 Гр).

Согласно данным ИГХ-исследования от 30.09.2022: PD-L1 — позитивное окрашивание опухолевых клеток,



**Рис. 4.** Компьютерная томография органов грудной клетки от 26.08.2021 (а, б), 17.09.2021 (в, г) и 21.02.2022 (д, е). Метастазы в правом легком  
**Fig. 4.** Computed tomography of thoracic organs from 26.08.2021 (a, б), 17.09.2021 (в, г) and 21.02.2022 (д, е). Metastases in the right lung

TPS – 99 %; рапTRK – отсутствие экспрессии в клетках опухоли.

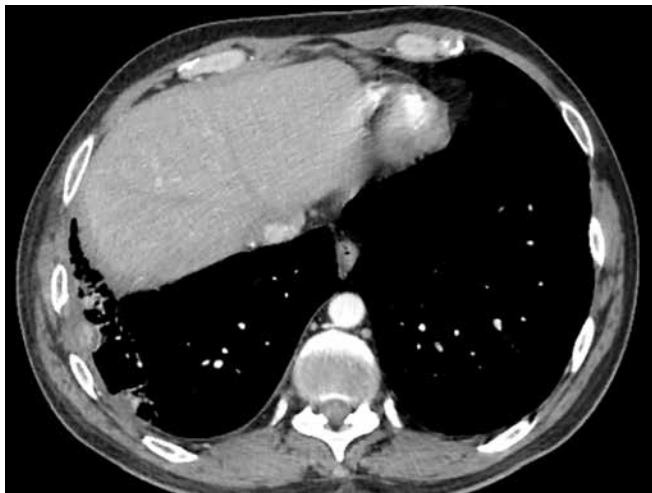
С 13.10.2021 по настоящее время проводится иммунотерапия пембролизумабом с положительной динамикой при сравнении данных КТ от 02.12.2021 и от 21.02.22. В ложе удаленной ЩЖ выявлено линейное уплотнение без наличия явных гипervasкулярных узловых образований; отмечено уменьшение размеров жидкостных образований по междолевой плевре  $S_5$  правого легкого с  $7,0 \times 3,5$  до  $4,6 \times 2,2$  см и по малой междолевой плевре на уровне  $S_6$  с  $3,0 \times 1,5$  до  $1,3 \times 0,8$  см (рис. 4). По костальной плевре нижней доли правого легкого определены аналогичные узловых образований размерами до  $3,0 \times 1,5$  см, которые не визуализировались ранее на фоне гидроторакса; по междолевой плевре  $S_5$  левого легкого сохранялся очаг размерами до 0,2 см. Положительная динамика показана и по данным ПЭТ-КТ от 27.04.2022: справа между щитовидным и черпаловидным хрящами очаг накопления РФП ( $SUV_{max} = 5,5$ ) – без изменений (по данным КТ – вероятно, неспецифической природы); размеры жидкостного образования по медиастинальной плевре  $S_5$  уменьшились с  $4,6 \times 2,2$  до  $4,0 \times 2,2$  см ( $SUV_{max} = 2,2$ ), по малой междолевой плевре в  $S_6$  – с  $1,3 \times 0,8$  до  $1,2 \times 0,7$  см, узловое утолщение по правой междолевой плевре – с  $0,8$  до  $0,7$  см ( $SUV_{max} = 3,4$ ), на уровне VII межреберья – с  $1,1 \times 0,6$  до  $1,0 \times 0,6$  см ( $SUV_{max} = 4,5$ ), в VIII–IX межреберьях – с  $3,1 \times 1,7$  до  $2,1 \times 1,6$  см ( $SUV_{max} = 8,3$ ), по медиастинальной плевре на уровне  $S_{3/5}$  – с  $2,3 \times 0,8$  до  $1,5 \times 0,6$  см ( $SUV_{max} = 4,5$ ).

Несмотря на положительную динамику в отношении метастазов по плевре по данным КТ и ПЭТ-КТ

у пациента в апреле 2022 г. появились жалобы на выраженный болевой синдром в спине и ребрах справа, очевидно, ассоциированный с метастатическим поражением плевры.

С 28.04.2022 по 13.05.2022 проведен курс дистанционной лучевой терапии на область метастазов по плевре правого легкого, являющихся причиной развития болевого синдрома (РОД 4 Гр; СОД 48 Гр).

По данным КТ от 11.06.2022 в сравнении с данными ПЭТ-КТ от 27.04.2022 отмечена разнонаправленная динамика изменений в правом легком: по малой междолевой плевре  $S_6$  сохранялось жидкостное скопление размерами до  $1,2 \times 0,7$  см, слабоинтенсивно накапливающее контрастный препарат по периферии; размеры жидкостного образования по медиастинальной плевре  $S_5$  уменьшились с  $4,0 \times 2,2$  до  $3,9 \times 1,9$  см; по париетальной плевре в области нижнего края V ребра сохранялся узелок размерами до  $0,5 \times 0,7$  см, у нижнего края VII ребра – до  $1,5 \times 0,4$  см (ранее –  $1,0 \times 0,6$  см), на уровне VIII–IX межреберных промежутков – до  $1,1 \times 2,4$  см (с известковыми включениями, ранее –  $1,6 \times 2,1$  см), на уровне  $S_{3-5}$  – до  $1,8 \times 0,6$  см (ранее –  $1,5 \times 0,6$  см). По данным КТ от 13.07.2022 выявлена положительная динамика в виде уменьшения жидкостных образований до  $1,0 \times 0,7$  и  $3,5 \times 1,7$  см и метастазов по плевре на уровне VIII–IX межреберных промежутков и в области нижнего края V ребра – с  $1,1 \times 2,4$  до  $1,0 \times 1,7$  см (при этом отмечено увеличение толщины серповидной зоны пониженной плотности в субкапсулярной области  $S_{7-8}$  печени с  $0,8$  до  $2,1$  см – зоны постлучевых изменений) и с  $0,5 \times 0,7$  до  $0,25$  см соответственно. Согласно результатам КТ от 17.10.2022 также не было



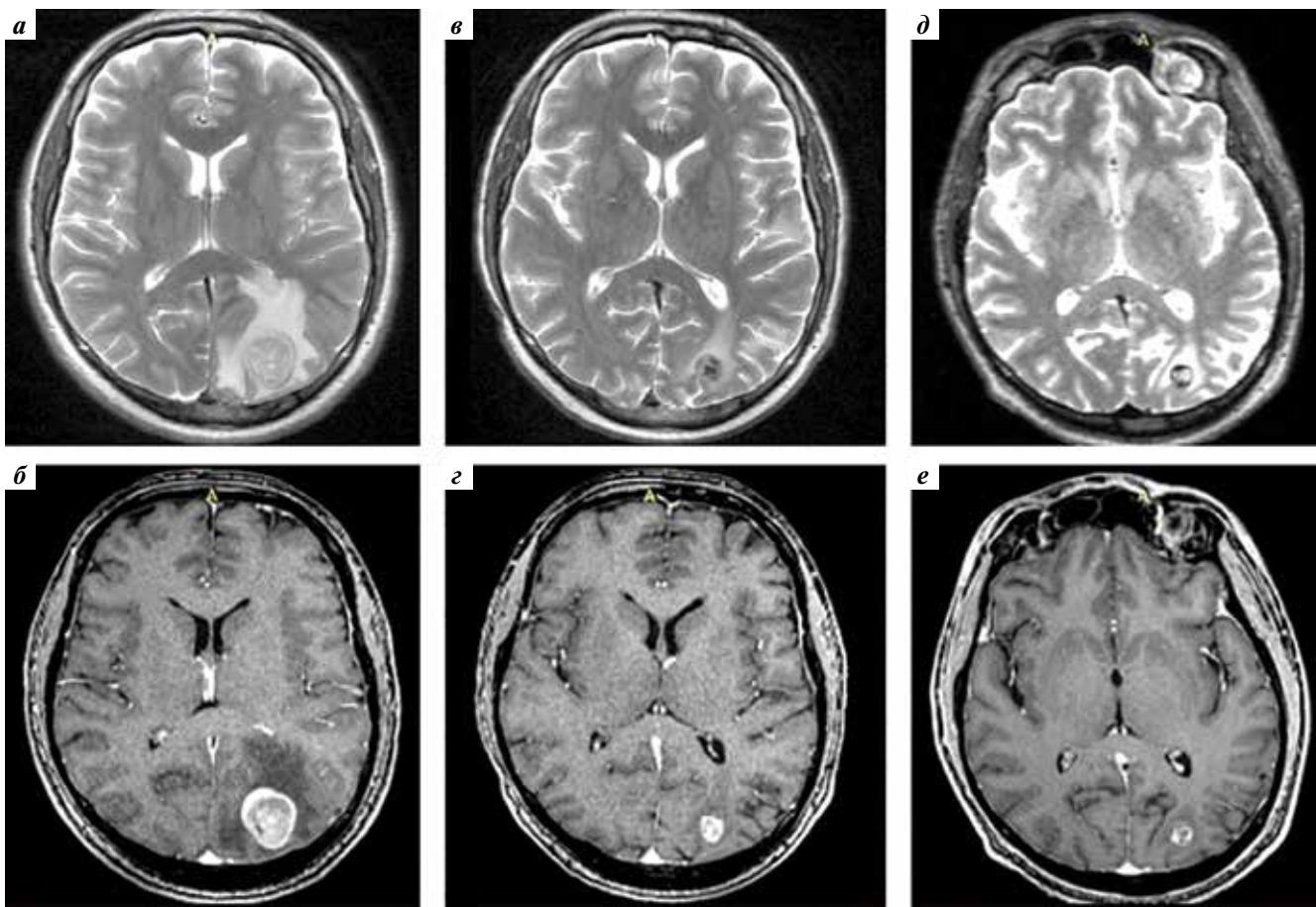
**Рис. 5.** Компьютерная томография органов грудной клетки от 17.10.2022. Формирующаяся зона постлучевого фиброза в области облучения метастазов по плевре правого легкого

**Fig. 5.** Computed tomography of thoracic organs from 17.10.2022. A region of radiation-induced fibrosis is forming in the area of metastases irradiation in the right lung pleura

обнаружено отрицательной динамики в грудной клетке (рис. 5).

Параллельно с этим у пациента наблюдалась прогрессирующая отрицательная динамика в отношении метастаза в головном мозге, сначала невыраженная. По данным МРТ от 13.11.2021 выявлено некоторое увеличение размеров метастаза с  $1,3 \times 1,3 \times 1,2$  см до  $1,4 \times 1,2 \times 1,3$  см с уменьшением толщины перифокального отека с  $0,7$  до  $0,4-0,5$  см, а по данным МРТ от 14.03.2022 – увеличение зоны перифокального отека с  $0,4-0,5$  см до  $0,7-1,0$  см вокруг очага размерами  $1,2 \times 1,1 \times 1,2$  см (рис. 6). 22.06.22 у пациента был зафиксирован эпизод нарушения координации движений и спутанности сознания; по данным МРТ от 22.06.22 в сравнении с данными МРТ от 14.03.22 выявлено увеличение размеров очага в головном мозге с  $1,1 \times 1,0 \times 1,0$  до  $1,9 \times 1,6 \times 1,8$  см, а зоны перифокального отека вокруг него – с  $2,8 \times 2,2 \times 2,0$  до  $5,6 \times 4,1 \times 4,6$  см (рис. 7).

Симптоматика была купирована проведением дегидратационной терапии дексаметазоном; пациенту рекомендовано выполнение ПЭТ-КТ головного мозга



**Рис. 6.** Магнитно-резонансная томография головного мозга от 25.09.2021 – до начала лечения (а, б), от 17.10.2021 – после окончания облучения всего головного мозга (в, г) и от 14.03.2022 (д, е). Последовательное уменьшение размеров метастаза

**Fig. 6.** Magnetic resonance imaging of the brain from 25.09.2021 – prior to treatment (a, b), from 17.10.2021 – after whole-brain radiation (в, г), and from 14.03.2022 (д, е). Gradual decrease in metastasis size

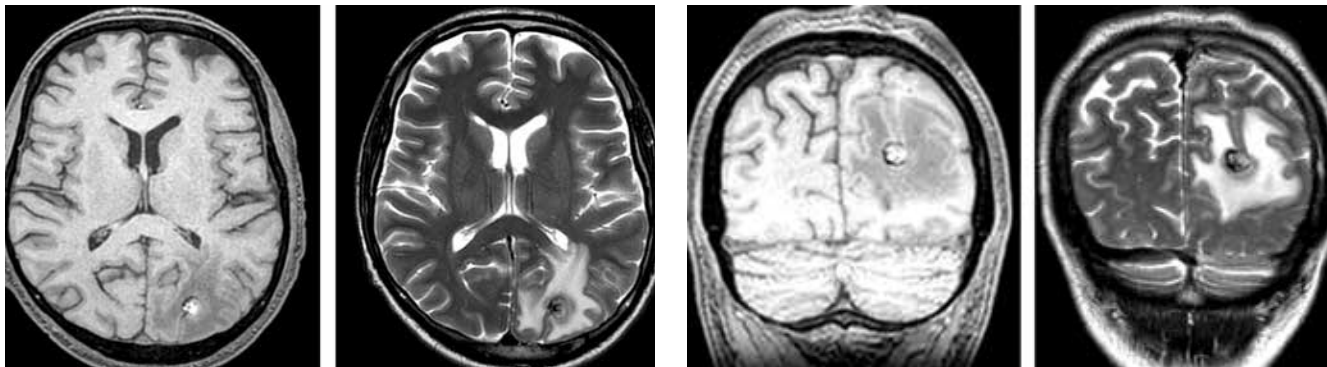


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 22.06.2022. Радионекроз тканей головного мозга на месте облученного метастаза  
 Fig. 7. Magnetic resonance imaging of the brain from 22.06.2022. Radiation necrosis of the brain tissues at the site of metastasis irradiation

с  $^{18}\text{F}$ -этилтирозином или  $^{11}\text{C}$ -метионином для дифференциации продолженного роста метастаза и постлучевого некроза. Заключение после ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ от 12.07.2022: «с учетом динамики количественных показателей TBR изменения соответствуют смешанным с преобладанием опухолевых».

С учетом данных ПЭТ-КТ, отсутствия резервов лучевого лечения в этой области и вариантов потенциально эффективной системной терапии пациенту рекомендовано хирургическое удаление образования, что и было выполнено 12.08.2022. Результаты гистологического исследования: лучевой некроз без убедительных признаков наличия опухолевых клеток.

Пациенту непрерывно в течение 15 мес проводили иммунотерапию пембролизумабом, прерванную в феврале 2023 г. из-за заболевания коронавирусной инфекцией. В ходе последнего на момент написания статьи контакта, который состоялся 06.04.2023, больной сообщил о сохраняющихся колющих болях в правом боку при зевании и кашле, а также о том, что ему проводится дифференциальная диагностика выявленных по данным КТ изменений в легких (прогрессирование заболевания или воспалительные изменения).

Итак, по прошествии 23 мес после удаления опухоли ЩЖ и 18 мес с момента выявления метастаза в головном мозге пациент жив.

Таким образом, применение современной иммунотерапии ингибитором контрольных точек, а именно пембролизумабом, основанное на результатах экспрессии PD-L1, в сочетании с дистанционной лучевой терапией привело к достижению у данного больного АРЩЖ продолжительности жизни более 1 года после выявления метастаза в головном мозге. В доступной российской и зарубежной литературе ранее не сообщалось о столь длительной продолжительности жизни пациентов с идентичной клинической ситуацией.

## Обсуждение

Представленный клинический пример хорошо иллюстрирует потенциальную эффективность иммуно-

терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1. Что касается индивидуальных особенностей лечения данного больного, стоит обратить внимание на несколько моментов.

Во-первых, прошло много времени до постановки окончательного диагноза. Операция по удалению первичной опухоли была выполнена 12.05.2021, по удалению метастаза в правом легком, воспринимаемого на тот момент как независимая опухоль, — 06.08.2021, диагноз «анапластический рак» установлен 17.08.2021, а факт наличия высокой экспрессии PD-L1 — лишь 30.09.2021. К счастью, мы можем полагать, что задержка в диагностике заболевания не стала для пациента фатальной, однако в иной ситуации больной мог не успеть получить ожидаемого эффекта от начатой только в октябре иммунотерапии. Кроме того, трудности с постановкой верного диагноза привели к проведению не столь нужного в данной ситуации курса системной радиойодтерапии, хотя это не совсем бесспорно с учетом различий в морфологическом строении первичной опухоли и метастаза в легком.

Во-вторых, следует обратить внимание на агрессивное начало лечения после постановки верного диагноза и получения первых данных молекулярно-генетических исследований. Пациент обратился к нам лишь в сентябре 2021 г., когда его физическое состояние стало прогрессивно ухудшаться, а данные обследований показали резкое увеличение размеров метастазов в правом гемитораксе всего за 3 нед. Более того, за прошедшие с 17.09.2021 (контрольная КТ органов грудной клетки) до 27.09.2021 (топометрическая КТ) дни у больного усугубился массивный и симптомный правосторонний гидроторакс. Нами было принято решение не дожидаться результатов исследований экспрессии PD-L1 и слияния генов *NTRK* и начать лечение в максимально доступном согласно имеющейся информации объеме. С учетом данных о формировании рецидивных опухолей в области операции на шее мы запланировали и провели курс химиолучевой терапии на область ЛУ шеи и ложе удаленной ЩЖ, который был завершен



тогда, когда выраженность ожидаемого лучевого эзофагита достигла II степени и пациент был готов начать иммунотерапию.

В-третьих, следует учитывать метастатическое поражение головного мозга. Не существует единых правил лечения пациентов с метастазами АРЩЖ в веществе головного мозга ввиду редкости заболевания, еще большей редкости метастатического поражения данного органа (до 5 % всех больных АРЩЖ) и неблагоприятного прогноза. В частности, в соответствующем разделе упомянутых выше рекомендаций АТА 2021 г. содержатся лишь 3 касающихся данной темы постулата, и все — с пометкой о низком качестве доказательности: «мы рекомендуем МРТ головного мозга на этапе постановки диагноза в качестве элемента оценки распространенности процесса и при появлении неврологической симптоматики», «мы рекомендуем назначать пациентам с признаками отека вещества головного мозга дексаметазон в суточной дозе 4–16 мг», «пациент с метастазами АРЩЖ в головном мозге должен быть направлен на консультацию нейрохирурга/радиотерапевта». Лечение больных с АРЩЖ с метастазами в головном мозге посвящено не так уж много исследований. А.С. Chiu и соавт. в 1997 г. [16] представили данные о 47 больных раком ЩЖ с метастатическим поражением головного мозга, среди которых были 11 пациентов с АРЩЖ, указав, что подобное поражение развивается у пациентов старшей возрастной группы и это является следствием и признаком более агрессивных вариантов течения болезни. Медиана времени до развития метастатического поражения головного мозга от постановки диагноза АРЩЖ составила 0,7 года, медиана ОВ после выявления метастазов в головном мозге — 1,3 мес, болезньспецифичная летальность — 100 %. М. Salvati и соавт. [17] опубликовали более оптимистичные результаты, однако предметом их исследования были пациенты с солитарными метастазами в головном мозге. В исследование вошли 5 больных АРЩЖ с медианой размера очага, равной 4 см, в лечении которых применялось хирургическое вмешательство (удаление метастазов; в 2 случаях — субтотальное) с последующим облучением всего головного мозга в СОД 45 Гр. Продолжительность жизни этих пациентов варьировала от 7 до 10 мес (медиана 9 мес).

В описанном нами случае было решено не использовать хирургические методики удаления метастаза ввиду резкого прогрессирования опухолевого процесса и необходимости скорейшего начала противоопухолевого лечения. В связи с быстрым нарастанием интенсивности неврологической симптоматики и с целью предупреждения развития новых метастазов в начале лечения метастаза выполнено облучение всего голов-

ного мозга (уже через 2 дня после выявления очага в ходе МРТ). По завершении данного этапа зафиксировано выраженное уменьшение размеров метастаза и в связи с нерадикальностью облучения всего объема головного мозга решено на втором этапе провести курс стереотаксической радиохирургии в редуцированной дозе на остаточной объем очага.

В-четвертых, нужно учитывать радионекроз вещества головного мозга, развившийся вследствие агрессивного подхода к лечению метастаза. Это осложнение потребовало выполнения хирургического вмешательства, хотя если бы мы знали заранее, что это постлучевой некроз без элементов жизнеспособной опухоли, попробовали бы лекарственную терапию дексаметазоном и бевацизумабом. К счастью, хирургическое вмешательство не имело негативных последствий, и сейчас состояние пациента удовлетворительное: 1 балл по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), индекс Карновского 90 %.

В-пятых, в описываемом случае наблюдался абскопальный эффект. Мы не можем утверждать, что этот «модный» и заслуживающий, на наш взгляд, широкого клинического признания феномен имел место у пациента из-за того, что высокий уровень экспрессии PD-L1 (TPS = 99 %) обусловил ожидаемую эффективность иммунотерапии пембролизумабом. В настоящее время механизмы развития абскопального эффекта и группы пациентов, у которых он может возникнуть, лишь изучаются, но мы не ожидаем, что в эти исследования войдут больные АРЩЖ в связи с их малочисленностью и индивидуальными особенностями каждого клинического случая. Можно лишь предположить, что при высокочувствительных к иммунотерапии опухолях (что следует, например, из ретроспективных наблюдений пациентов с меланомой кожи [18]) данный эффект будет развиваться чаще в ответ на комбинацию лучевой терапии и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, нежели при низкочувствительных.

### Заключение

Представленный клинический случай сугубо индивидуален, и на его основании мы не вправе считать проблему АРЩЖ решенной, а данную патологию — менее агрессивной и потенциально летальной. Однако появление в нашем арсенале таргетных и иммунопрепаратов позволяет сделать вывод о том, что мы можем считать крайне низкие показатели 1-летней общей выживаемости (20 %) и медианы продолжительности жизни после выявления метастазов в головном мозге (1,3 мес) устаревшими и не соответствующими современной ситуации в онкологии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Are C., Shaha A.R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):453–64. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.042
2. Smallridge R.C., Ain K.B., Asa S.L. et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(11):1104–39. DOI: 10.1089/thy.2012.0302. DOI: 10.1089/thy.2012.0302
3. Untch B.R., Olson J.A. Jr. Anaplastic thyroid carcinoma, thyroid lymphoma, and metastasis to thyroid. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15(3):661–79. DOI: 10.1016/j.soc.2006.05.006
4. Sherman S.I. Anaplastic carcinoma: clinical aspects. In: *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management*. Ed. by L. Wartofsky, D. Van Nostrand. 2<sup>nd</sup> edn. Totowa: Humana Press, 2006. Pp. 629–632.
5. Venkatesh Y.S., Ordonez N.G., Schultz P.N. et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990;66(2):321–30. DOI: 10.1002/1097-0142(19900715)66:2<321::aid-ncr2820660221>3.0.co;2-a
6. Пылев А.Л., Жандарова А.А., Петров К.С. и др. Анапластический рак щитовидной железы. Есть ли свет в конце туннеля? *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):10–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-10-19
7. Pylev A.L., Zhandarova A.A., Petrov K.S. et al. Anaplastic thyroid cancer. Is there a light at the end of the tunnel? *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):10–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-10-19
8. Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В. и др. Лечение *BRAF*<sup>V600E</sup>-позитивного рака щитовидной железы. Клиническое наблюдение. *Сибирский онкологический журнал* 2020;19(5):131–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
9. Nikiforovich P.A., Romyantsev P.O., Sleptsov I.V. et al. Treatment of *BRAF*<sup>V600E</sup>-positive thyroid cancer. Clinical observation. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2020;19(5):131–44. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
10. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A. et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic *BRAF* V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(1):7–13. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6785
11. Marabelle A., Fakih M., Lopez J. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1353–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
12. Capdevila J., Wirth L.J., Ernst T. et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2620–7. DOI: 10.1200/JCO.19.02727
13. Ma M., Lin B., Wang M. et al. Immunotherapy in anaplastic thyroid cancer. *Am J Transl Res* 2020;12(3):974–88.
14. Zwaenepoel K., Jacobs J., De Meulenaere A. et al. CD70 and PD-L1 in anaplastic thyroid cancer-promising targets for immunotherapy. *Histopathology* 2017;71(3):357–65. DOI: 10.1111/his.13230
15. Cantara S., Bertelli E., Occhini R. et al. Blockade of the programmed death ligand 1 (PD-L1) as potential therapy for anaplastic thyroid cancer. *Endocrine* 2019;64(1):122–9. DOI: 10.1007/s12020-019-01865-5
16. Tuccilli C., Baldini E., Sorrenti S. et al. CTLA-4 and PD-1 ligand gene expression in epithelial thyroid cancers. *Int J Endocrinol* 2018;2018:1742951. DOI: 10.1155/2018/1742951
17. Bible K.C., Kebebew E., Brierley J. et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31(3):337386. DOI: 10.1089/thy.2020.0944
18. Chiu A.C., Delpassand E.S., Sherman S.I. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3637–42. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4386
19. Salvati M., Frati A., Rocchi G. et al. 2001 Single brain metastasis from thyroid cancer: report of twelve cases and review of the literature. *J Neurooncol* 51(1):33–40. DOI: 10.1023/a:1006468527935
20. D'Andrea M.A., Reddy G.K. Systemic antitumor effects and abscopal responses in melanoma patients receiving radiation therapy. *Oncology* 2020;98(4):202–15. DOI: 10.1159/000505487

**Вклад авторов**

А.Л. Пылев: сбор данных, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка иллюстраций, редактирование;  
 Д.С. Романов: сбор данных, анализ полученных данных, пересмотр материала с внесением ценного интеллектуального содержания;  
 Н.В. Ласунин, М.П. Казаков: сбор данных, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка иллюстраций, научное редактирование;

Д.А. Балаева: сбор данных, анализ полученных данных, написание чернового варианта статьи, подготовка иллюстраций, редактирование.

**Authors' contribution**

A.L. Pylev: data collection, analysis of the data obtained, article writing, preparation of illustrations, editing;

D.S. Romanov: data collection, analysis of the data obtained, revision of the material with the introduction of valuable intellectual content;

N.V. Lasunin, M.P. Kazakov: data collection, analysis of the data obtained, article writing, preparation of illustrations, scientific editing;

D.A. Balaeva: data collection, analysis of the data obtained, writing a draft version of the article, preparing illustrations, editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Л. Пылев / A.L. Pylev: <https://orcid.org/0000-0002-8525-2906>

Д.С. Романов / D.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>

Н.В. Ласунин / N.V. Lasunin: <https://orcid.org/0000-0002-6169-4929>

Д.А. Балаева / D.A. Balaeva: <https://orcid.org/0000-0002-9106-5277>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 25.02.2023. **Принята к публикации:** 23.03.2023.

**Article submitted:** 25.02.2023. **Accepted for publication:** 23.03.2023.