

Первый в России опыт применения протокола редифференцировки опухоли у пациента с BRAF+ прогрессирующим, резистентным к радиойодтерапии папиллярным раком щитовидной железы

К.Ю. Слащук, М.В. Рейнберг✉, С.С. Серженко, М.С. Шеремета, П.А. Никифорович

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) характеризуется достаточно благоприятным прогнозом и высокой общей выживаемостью (ОВ), но у 10–15% пациентов могут выявляться отдаленные метастазы, преимущественно в легкие. Отсутствие накопления радиоактивного йода ^{131}I при 1-м курсе радиойодтерапии (РЙТ) или отсутствие значимого ответа на РЙТ может быть отмечено у 20–50% пациентов с распространенными формами заболевания, что позволяет их классифицировать как резистентных к РЙТ (РЙР). Прогноз для РЙР пациентов менее благоприятный, 5-летняя ОВ составляет 50%, по сравнению с неагрессивными формами ДРЩЖ, для которых 10-летняя ОВ достигает 98%. В настоящее время стандартом лечения данной категории пациентов является применение мультикиназных ингибиторов, направленных в основном на рецептор к эндотелиальному фактору роста сосудов до прогрессирования заболевания или полного ответа на терапию. Однако последние исследования указывают на возможность восстановления способности накопления ^{131}I опухолевой клеткой при наличии мутации в гене *BRAF V600E* после предвзвешенной таргетной терапии BRAF-/MEK-ингибиторами (редифференцировки опухоли). В статье описан случай 56-летнего пациента с диагностированным папиллярным раком щитовидной железы. За время наблюдения отмечалось прогрессирование заболевания за счет роста отдаленных метастазов в легких, после 2 курсов РЙТ суммарной активностью ^{131}I 9,3 Гбк подтверждена РЙР. В ходе молекулярно-генетического исследования блоков с первичной опухолью выявлена мутация *V600E* в гене *BRAF*. Проведен онкологический консилиум в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», пациенту предложена терапия таргетными BRAF-/MEK-ингибиторами. Через 6 нед комбинированной таргетной терапии по данным диагностической скинтиграфии всего тела отмечен повышенный захват ^{131}I в легких, что свидетельствовало о редифференцировке опухоли и позволило провести повторный курс высокодозной РЙТ активностью 7,5 Гбк. Через 6 мес после лечения отмечалась положительная рентгенологическая динамика: частичный ответ с уменьшением размеров метастатических очагов в обоих легких составил до 40% на момент публикации данных. Учитывая отсутствие выраженных нежелательных явлений, пациент продолжил таргетную терапию с целью подготовки к последующему курсу РЙТ. Таким образом, применение BRAF-/MEK-ингибиторов в комбинации с РЙТ может рассматриваться в качестве опции у пациентов с РЙР ДРЩЖ. Данная стратегия может значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с агрессивными формами ДРЩЖ.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодрезистентность, *BRAF V600E*, таргетная терапия, ^{131}I , редифференцировка

Для цитирования: Слащук К.Ю., Рейнберг М.В., Серженко С.С., Шеремета М.С., Никифорович П.А. Первый в России опыт применения протокола редифференцировки опухоли у пациента с BRAF+ прогрессирующим, резистентным к радиойодтерапии папиллярным раком щитовидной железы. Современная Онкология. 2024;26(4):441–446. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202983

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) в большинстве случаев обладает наиболее благоприятным течением и низким уровнем летальности среди онкологических заболеваний других локализаций. Болезнь-специфическая выживаемость составляет 71–99% в зависимости от исходной группы риска [1], выживаемость без прогрессирования – в среднем 82,7–95,5% [2, 3]. При этом примерно 10–15% пациентов могут иметь распространенные формы заболевания и отдаленные метастазы на момент постановки диагноза либо в процессе динамического наблюдения. Первой линией терапии метастазов ДРЩЖ отдаленных локализаций является применение радиоактивного йода ^{131}I . Согласно мировой

практике до 20–50% больных с распространенными формами РЩЖ не достигают стойкой ремиссии [4, 5]. К группе резистентных к радиойодтерапии (РЙР и РЙТ) можно отнести пациентов с изначально ненакапливающими ^{131}I метастазами, либо в достаточной степени не отвечающих на РЙТ, либо с прогрессированием заболевания после одного или нескольких курсов высокодозной РЙТ [6, 7]. Прогноз для этих пациентов значительно отличается от общепопуляционного для ДРЩЖ, 5 и 10-летняя общая выживаемость (ОВ) в этой группе составляет 50 и 10% соответственно [8, 9]. Применение мультикиназных ингибиторов (МКИ) для таких больных может значительно улучшить прогноз, увеличивая выживаемость без прогрессирования в среднем более чем на 26 мес и ОВ –

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рейнберг Мария Валентиновна** – врач-эндокринолог, аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: mreinberg911@gmail.com; SPIN-код: 7959-9623

Слащук Константин Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог, эндокринолог отд-ния радионуклидной терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». SPIN-код: 3079-8033

Серженко Сергей Сергеевич – врач-радиолог, рентгенолог отд-ния радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Шеремета Марина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием радионуклидной терапии, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Никифорович Петр Алексеевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача по онкологии, врач-хирург, онколог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

✉ **Marie V. Reinberg** – endocrinologist, Endocrinology Research Centre. E-mail: mreinberg911@gmail.com; ORCID: 0009-0002-1632-2197

Konstantin Yu. Slashchuk – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0002-3220-2438

Sergei S. Serzhenko – radiologist, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-2326-1396

Marina S. Sheremeta – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-3785-0335

Petr A. Nikiforovich – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-4031-5050

The first experience in Russia of applying a tumor differentiation protocol in a patient with progressive, radioiodine-refractory BRAF-positive papillary thyroid cancer. Case report

Konstantin Yu. Slashchuk, Marie V. Reinberg[✉], Sergei S. Serzhenko, Marina S. Sheremeta, Petr A. Nikiforovich
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Differentiated thyroid cancer (DTC) has a fairly favorable prognosis and a high overall survival (OS). However, approximately 10–15% of patients develop distant metastases, primarily to the lungs. No uptake of radioactive iodine ^{131}I during the first course of radioactive iodine therapy (RAI-T) or the absence of a significant response to RAI-T can be noted in 20–50% of patients with advanced forms of the disease, which enables them to be classified as RAI-T-resistant (RAIR). The prognosis for RAIR patients is less favorable, with a 5-year OS of 50%, compared to 10-year OS of up to 98% in non-aggressive forms of DTC. Currently, multikinase inhibitors, mainly targeting vascular endothelial growth factor receptors, are the standard treatment for these patients. However, recent studies suggest that tumor cells can restore the ability to uptake ^{131}I in the presence of a mutation in the *BRAF V600E* gene following prior treatment with BRAF-/MEK inhibitors (tumor redifferentiation). The article presents a case of a 56-year-old patient diagnosed with papillary thyroid cancer. During the observation, the disease progression was noted due to the growth of distant metastases to the lungs after two courses of RAI-T with a total activity of ^{131}I 9.3 GBq, confirming RAIR. Molecular genetic study of the primary tumor tissue block revealed a mutation of the *BRAF V600E* gene. An oncological team board was held at the National Medical Research Center for Endocrinology, and the patient was offered therapy with targeted BRAF-/MEK inhibitors. After 6 weeks of therapy, the diagnostic whole-body scintigraphy with ^{131}I showed increased uptake in the lungs, prompting a repeated course of high-dose RAI-T with an activity of 7.5 GBq. Six months following treatment, radiological improvement was observed: partial response with a reduction in the size of metastatic lung lesions by 40% at the time of data publication. The patient continued targeted therapy due to the absence of severe adverse events. Thus, BRAF-/MEK inhibitors combined with RIT can be considered as an option in patients with RAIR DTC. This strategy can potentially significantly improve both prognosis and quality of life in patients with aggressive forms of DTC.

Keywords: differentiated thyroid cancer, radioactive iodine therapy resistance, *BRAF V600E*, targeted therapy, ^{131}I , redifferentiation

For citation: Slashchuk KYu, Reinberg MV, Serzhenko SS, Sheremeta MS, Nikiforovich PA. The first experience in Russia of applying a tumor differentiation protocol in a patient with progressive, radioiodine-refractory BRAF-positive papillary thyroid cancer. Case report. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):441–446. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202983

до 70 мес [10]. Однако МКИ являются фактически последней зарегистрированной медикаментозной линией терапии у таких пациентов. Применяемые для лечения РПР ДРЩЖ препараты (ленватиниб и сорафениб) могут проявлять высокий профиль токсичности, что часто приводит к снижению дозы и, как следствие, меньшей их эффективности. При длительном приеме неизбежно происходит «ускользание» эффекта от терапии [11, 12]. Учитывая данные факторы, изучаются молекулярно-генетически обоснованные варианты терапии с целью редифференцировки опухоли, возможной, например, при наличии мутации в гене *BRAF V600E*, позволяющей восстановить и/или усилить способность опухолевой клетки к захвату ^{131}I . Возможность наличия открытого радиойодчувствительного «окна» для проведения РИТ может приводить к более длительной стабилизации заболевания, увеличению выживаемости и снижению потенциального токсического эффекта от длительной таргетной терапии (ТТ). Агностический подход, заключающийся в выборе ТТ на основании генетических aberrаций и сигнальных путей, выявленных в опухоли вне зависимости от ее локализации, становится одним из перспективных направлений в онкологии. Применение дабрафениба и траметиниба при лечении ДРЩЖ проводится off-label, что, учитывая ограниченную доступность препаратов, лимитировало использование данного метода ранее. Между тем предварительные результаты зарубежных исследований свидетельствуют о потенциально более высокой эффективности и безопасности подобного лечения по сравнению со стандартным применением МКИ, которые все еще остаются доступны во 2-й линии терапии и обладают сравнительно большей токсичностью. В связи с этим была рассмотрена возможность применения альтернативной тактики лечения. В данной статье нами представлен первый российский опыт ТТ с частичным ответом на лечение в течение одного года у пациента с прогрессирующим РПР папиллярным РЩЖ (ПРЩЖ) и мутацией в гене *BRAF V600E*.

Описание клинического случая

Пациент М., 56 лет. В 2023 г. впервые обнаружен многоузловой зоб в результате планового медицинского осмотра. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы (ЩЖ) визуализировались множественные узловые образования обеих долей ЩЖ, наибольшее – в левой доле размерами до 24×20 мм (EU-TIRADS не описан), а также измененные лимфатические узлы (ЛУ) зоны боковой клетчатки шеи с обеих сторон. При тонкоигольной аспирационной биопсии узла левой доли диагностирована форма по классификации Bethesda V, при пересмотре стеклов – Bethesda VI. При гормональном обследовании показатели тиреоидной функции были в пределах нормы, показатель кальцитонина составлял менее 2 пг/мл.

По данным компьютерной томографии (КТ) от января 2023 г. визуализировались множественные очаговые образования в обоих легких.

В феврале 2023 г. в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» выполнена тиреоидэктомия, селективная шейная диссекция с обеих сторон (уровень II–IV). По данным гистологического заключения: на фоне неинвазивных фолликулярных опухолей с ядрами папиллярного типа в левой доле, перешейке и правой доле, мультифокальный рост неинкапсулированного ПРЩЖ с прорастанием капсулы, лимфоваскулярной инвазией; периневральная инвазия отсутствовала. В прилежащей клетчатке в 4 из 6 ЛУ обнаружены метастазы ПРЩЖ без экстранодальной инвазии. В паравазальной клетчатке в 5 из 14 ЛУ выявлены метастазы ПРЩЖ с экстранодальной инвазией (ENE+). Пациент стадирован как pT2N1bM1 pul, IVb стадия [13]. Послеоперационный период проходил без осложнений, признаков гипопаратиреоза не выявлено, инициирована терапия левотироксином натрия в супрессивной дозе.

Через 1 мес проведен 1-й курс РИТ активностью ^{131}I 4,0 ГБк на фоне отмены левотироксина натрия. На момент проведения терапии отмечено повышение тиреоглобулина (ТГ) до

737 нг/мл на фоне показателя тиреотропного гормона (ТТГ) 38,4 мМЕ/л, при низком уровне антител к ТГ. На посттерапевтической сцинтиграфии всего тела (птСВТ), совмещенной с однофотонной эмиссионной КТ отмечался захват ^{131}I в очагах в проекции ложа ЩЖ (остаточная тиреоидная ткань), 17% от счета над всем телом, а также множественные солидные очаги в легких максимальным размером до 13 мм, часть из которых низкоинтенсивно накапливали ^{131}I (9% от счета над всем телом при планарной СВТ).

Через 6 мес (в сентябре 2023 г.) при динамической КТ органов грудной клетки без внутривенного контрастирования отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров отдельных очагов. В обоих легких сохранялись множественные солидные очаги с четкими ровными контурами, расположенные интрапаренхиматозно и субплеврально, размером от 2 до 15 мм (рис. 1, а, с). Увеличение в размере отдельных очагов до 20% в течение 9 мес (по сравнению с КТ от января 2023 г.) соответствовало одному из критериев РЙР (прогрессирование очагов, несмотря на проведение терапии радиоактивным йодом).

Пациент консультирован радиологом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Учитывая высокий процент накопления ^{131}I в проекции ложа ЩЖ, соответствующий остаточной тиреоидной ткани и низкоинтенсивный захват ^{131}I в очаговых образованиях обоих легких, рекомендован 2-й курс РЙТ на фоне инъекций рекомбинантного человеческого ТТГа – рчТТГа (стандартный протокол: 2 инъекции по 0,9 мг/мл, внутримышечно 2 дня до госпитализации с интервалом 24 ч).

В сентябре 2023 г. проведен 2-й курс РЙТ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» активностью ^{131}I 5,35 Гбк. На момент терапии уровень ТГ составил 315 нг/мл, на фоне ТТГ – 92 мМЕ/л. На птСВТ, несмотря на высокодозную терапию ^{131}I , накопление радиофармацевтического препарата (РФП) отсутствовало (рис. 2, а). С целью поисков дополнительных возможностей ТТ выполнено молекулярно-генетическое исследование блоков с первичной опухолью: выявлена мутация V600E в гене BRAF, PD-L1 позитивный статус; патогенных транслокаций ALK, NTRK не выявлено.

По решению онкологического консилиума врачей ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», опираясь на данные международных клинических исследований (MERAIODE Phase II, ERRITI Phase II, NCT04619316), рекомендовано рассмотреть применение BRAF-, MEK-ТТ off-label, с дальнейшим проведением РЙТ при восстановлении захвата ^{131}I по данным диагностической СВТ (дСВТ).

С 26 октября по 10 декабря 2023 г. пациенту проводили терапию дабрафенибом (BRAF-ингибитор) в дозе 150 мг 2 раза в сутки и траметинибом (MEK-ингибитор) в дозе 2 мг/сут. Через 6 нед приема ТТ выполнена дСВТ с 70 Мбк ^{131}I : в области грудной клетки отмечалось симметричное высокоинтенсивное накопление РФП, включение в легкие составляло 55% от счета над всем телом.

Предположена редифференцировка опухоли на фоне терапии, принято решение о выполнении повторного курса высокодозной РЙТ. В декабре 2023 г. проведена РЙТ активностью ^{131}I 7,21 Гбк на фоне 4-недельной отмены левотироксина натрия. На момент терапии показатель ТТГ составил 44 мМЕ/л, ТГ – 214 нг/мл, антител к ТГ – 17,27 МЕ/мл (<115).

По данным птСВТ: в проекции ложа ЩЖ очаги гиперфиксации РФП не определяются. В проекции грудной клетки определяется интенсивное симметричное накопление ^{131}I . Включение в легкие составляет 38,7% от счета над всем телом (см. рис. 2, б).

На фоне комбинированной терапии по данным КТ-контроля от марта 2024 г. отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров большинства очаговых образований легких до 40% (см. рис. 1, б, д).

За период течения заболевания согласно данным ультразвукового исследования ложа ЩЖ и ЛУ шеи – без признаков рецидива. Пациент продолжает находиться на постоянной терапии левотироксином натрия в режиме «мягкой супрессии» с целевым значением ТТГ 0,1–0,5 мМЕ/л, учитывая плохую переносимость супрессивной терапии. За время наблюдения зафиксированы немногочисленные нежелательные

Рис. 1. КТ органов грудной клетки без внутривенного контрастирования: а – аксиальный срез до ТТ (сентябрь 2023 г.); б – аксиальный срез через 3 мес после редифференцировки опухоли и курса РЙТ (март 2024 г.); в – корональный срез до ТТ (сентябрь 2023 г.); д – корональный срез через 3 мес после редифференцировки опухоли и курса РЙТ (март 2024 г.).
Fig. 1. Non-enhanced chest computed tomography: a – axial section before targeted therapy (September 2023); b – axial section 3 months after tumor redifferentiation and a course of radioactive iodine therapy (March 2024); c – coronal section before targeted therapy (September 2023); d – coronal section 3 months after tumor redifferentiation and a course of radioactive iodine therapy (March 2024).

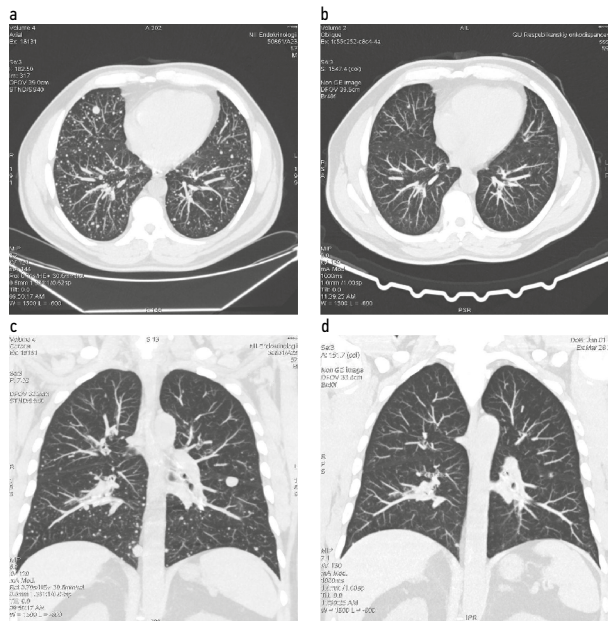
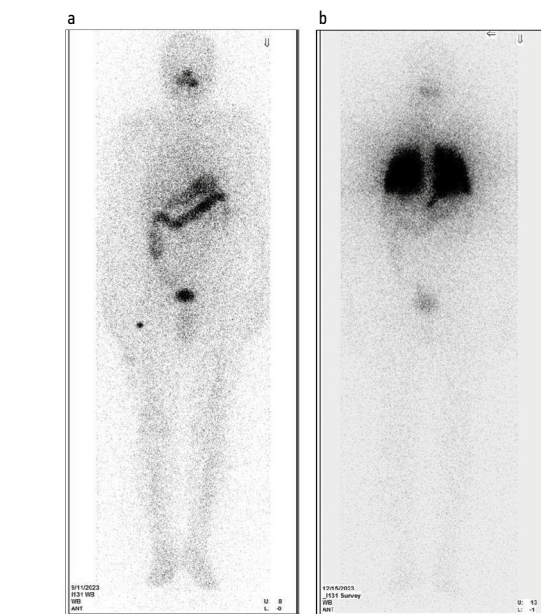


Рис. 2. Посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела: а – после 2-го курса РЙТ (до редифференцировки, сентябрь 2023 г.); б – после 3-го курса РЙТ (после редифференцировки, декабрь 2023 г.).
Fig. 2. Post-treatment whole-body scintigraphy: a – after the 2nd course of radioactive iodine therapy (before redifferentiation, September 2023); b – after the 3rd course of radioactive iodine therapy (after redifferentiation, December 2023).



явления (НЯ), не превышающие уровня по Grade 1–2-й степени. Преимущественно пациент предъявлял жалобы на слабость и сухость слизистых. После проведения последнего курса РЙТ пациент отмечал припухлость в области правой околоушной слюнной железы в ответ на кислую пищу, что было расценено как постлучевой сиалоаденит. Учитывая отсутствие воспалительных признаков, дискомфорта, само-

Таблица 1. Сводные данные работ по редифференцировке РЙР ДРЩЖ с опубликованными результатами Table 1. Summary of radioactive iodine therapy-resistant differentiated thyroid cancer redifferentiation studies with published results					
Авторы	Тип исследования	Число участников	Схема терапии	Протокол исследования	Ответ на терапию
S. Leboulleux и соавт. (2021 г.) [22]	Проспективное многоцентровое открытое исследование II фазы, NCT 03244956	21	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг/сут	дСВТ _{0д} → дСВТ _{28д} (рЧТТГα), на фоне терапии → РЙТ _{35д} 5,5 Гбк → птСВТ	Увеличение захвата ¹³¹ I у 11/21 (65%) на дСВТ _{28д} , у 20/21 на птСВТ (95%); ЧО (6 мес) – 38%; С (6 мес) – 52%, П (6 мес) – 10%
O. Bernocchi и соавт. (2021 г.) [25]	Клинический случай	1	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг/сут	дСВТ _{0д} → дСВТ _{28д} (рЧТТГα) → РЙТ сразу после дСВТ 7,99 Гбк → + 1 нед ТТ после РЙТ	Восстановление захвата ¹³¹ I, ЧО со значительным снижением ТТ
S. Rothenberg и соавт. (2015 г.) [26]	Проспективное одноцентровое исследование	10	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг/сут	дСВТ _{23д} рЧТТГα → РЙТ _{38д} 5,5 Гбк по результатам дСВТ _{23д} → птСВТ _{42д} , отмена терапии	Восстановление захвата ¹³¹ I у 6/10 (60%); 2 – ЧО (6 мес); 4 – С (6 мес)
M. Weber и соавт. (2022 г.) [27]	Проспективное одноцентровое исследование	20	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг/сут или только траметиниб 2 мг/сут	дСВТ _{21д} Тироген → РЙТ _{28д} 11,1 Гбк по результатам дСВТ _{21д} → отмена терапии через 2 дня после РЙТ	Восстановление захвата ¹³¹ I у 7/20 (35%); С – 5/7 (71%); ЧО – 1/7 (14%); П – 1/7 (14%)
T. Jaber и соавт. (2018 г.) [28]	Ретроспективное исследование	13	7 пациентов (BRAF+) – дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки; 1 (BRAF+) – вемурафениб; 1 (BRAF+) – комбинированная терапия; 2 пациента (RAS+) – траметиниб 2 мг/сут; 1 пациент (RAS+) – исследуемый МЕК-ингибитор	3,5 мес ТТ в среднем → дСВТ → РЙТ в среднем 7,4 Гбк → отмена ТТ после РЙТ	Восстановление захвата ¹³¹ I у 9/13 (69%); 3 – ЧО (8 мес); 6 – С (8 мес)
L. Dunn и соавт. (2019 г.) [29]	Пилотное исследование	10	вемурафениб 960 мг – 4 нед	¹²⁴ I ПЭТ/КТ _{0д} → ¹²⁴ I ПЭТ/КТ _{28д} дозиметрия → РЙТ → отмена ТТ	Восстановление захвата ¹³¹ I 4/10 (40%); ЧО (6 мес) – 2/4; С – 2/4
A. Irvani и соавт. (2019 г.) [30]	Ретроспективное исследование	6	2 пациента (BRAF+) – вемурафениб 960 мг 2 раза в сутки + кобиметиниб 60 мг/сут	¹⁸ F-ФДГ ПЭТ/КТ _{0д} → ¹⁸ F-ФДГ ПЭТ/КТ _{28д} + ¹²⁴ I ПЭТ/КТ дозиметрия → РЙТ ~ 7,5 Гбк по результатам → отмена ТТ через 2–5 дней	2/2 восстановление захвата ¹³¹ I; ЧО (16,6 мес) – 2
			3 пациента (NRAS+) – траметиниб 2 мг/сут 4 нед		1/3 восстановление захвата ¹³¹ I. ЧО (16,6 мес) – 1
			1 пациент (BRAF+) – дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки		1/1 – восстановление захвата ¹³¹ I, С (16,6 мес) – 1
A. Ho и соавт. (2013 г.) [31]	Пилотное исследование	20	9 пациентов (BRAF+), 5 пациентов (NRAS+) – селуметиниб 75 мг 2 раза в сутки	¹²⁴ I ПЭТ/КТ _{0д} (Тироген) → ¹²⁴ I ПЭТ/КТ _{30д} (Тироген) → РЙТ по результатам дозиметрии → отмена ТТ через 2 дня	12/20 (60%) – восстановление захвата ¹³¹ I → 8/12 прошли РЙТ ЧО – 5/8, С – 3/8
O. Huillard и соавт. (2017 г.) [32]	Клинический случай	1	Вемурафениб (7 мес, доза не указана), дабрафениб (3 мес)	Восстановление ¹³¹ I на 2-м курсе РЙТ (5,5 Гбк) после приема вемурафениба → отсутствие захвата на 3-й курс РЙТ (5,5 Гбк) ¹³¹ I после отмены → восстановление захвата ¹³¹ I (4-й курс РЙТ 5,5 Гбк) при терапии дабрафенибом. ЧО (уменьшение очагов максимально на 67%)	
F. Montes de Jesus (2023 г.) [33]	Клинический случай	1	1 пациент, ранее находившийся на терапии левнатинибом; дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг/сут	Восстановление захвата ранее йоднегативных очагов. ЧО – 6 мес	
Примечание. _{0д} , _{28д} , _{35д} , _{42д} , _{21д} – день на момент выполнения исследования, ¹⁸ F-ФДГ – фтордезоксиглюкоза, меченная короткоживущим изотопом ¹⁸ F, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, С – стабилизация, ЧО – частичный ответ, П – прогрессирование.					

стоятельный регресс жалобы, рекомендована консервативная терапия.

На момент написания публикации пациент продолжает находиться в процессе ТТ, по решению врачебного консилиума запланировано проведение 4-го курса РЙТ до достижения разрешенной максимальной безопасной активности с целью полной реализации возможности терапевтического эффекта ¹³¹I.

Обсуждение

BRAF-мутация играет ключевую роль в патогенезе ПРЩЖ и, по данным многочисленных исследований, ассоциируется с развитием РЙР, преимущественно в сочетании с другими генетическими альтерациями. Эффект реализуется через активацию МАРК (митоген-активируемой протеин киназы)-сигнального пути, который ассоциирован как с регуляцией натрий-йодного симпортера, так и с агрессивными свойствами опухолевых клеток [14–16].

В текущей клинической практике, в качестве 1-й линии терапии метастатического прогрессирующего ПРЩЖ применяются МКИ, к которым относятся сорафениб и левнатиниб,

одобренные в 2013 и 2015 г. по результатам исследований DECISION и SELECT. Основной механизм действия опосредован через ингибирование ангиогенеза, ввиду чего, несмотря на увеличение выживаемости пациентов, они ассоциированы с серьезными НЯ, встречающимися в 40–100% случаев [17]. Так, наиболее распространенными из них являются артериальная гипертензия, протеинурия, диарея, ладонно-подошвенный синдром и другие, что в 75–83% случаев может привести к временной отмене терапии, в 60–68% к снижению дозы, в 9–24% случаев к полному прекращению терапии [18–20].

В процессе лечения у 50% пациентов, спустя в среднем 18 мес лечения, может возникнуть резистентность к терапии МКИ / «ускользание» эффекта от терапии, что значительно ограничивает дальнейшие терапевтические опции [21].

В 2014 г. начато РКИ (II фаза – MERAIODE) по применению BRAF-, МЕК-ингибиторов с целью редифференцировки прогрессирующего метастатического ДРЩЖ [22]. В 2015 г. S. Rothenberg впервые описал случай редифференцировки с применением данного подхода. В последующем другими авторами описаны клинические случаи и исследования по

эффективности предлагаемой терапии (табл. 1). Так, НЯ встречались у большинства больных, преимущественно регистрировались жалобы на слабость, тошноту, диарею, субфебрилитет, кожную сыпь, преобладающее большинство жалоб было уровня по Grade 1–2-й степени, что не приводило к коррекции дозы либо отмене терапии. Ни у одного испытуемого не описаны НЯ 4–5-й степени по Grade. Аналогичная тенденция описана в другом многоцентровом исследовании, выполненном с участием 56 пациентов [23]. Возможным объяснением редифференцировки опухоли и восстановления чувствительности к ^{131}I является ингибирование МАРК-пути с последующей реактивацией механизмов захвата йода, увеличению экспрессии натрий-йодного симпортера и его встраивание в мембрану, а также увеличение экспрессии тиреоидассоциированных белков, участвующих в метаболизме йода [24].

В описанном в данной статье случае BRAF-, MEK-ТТ с использованием дабрафениба и траметиниба привела к значительному уменьшению размеров метастазов в легких, что указывает на потенциальную эффективность данного подхода в некоторых случаях с BRAF+-вариантами РЙР ДРЩЖ.

Преимуществами подхода редифференцировки является появление еще одной потенциальной ступени терапии с минимальными рисками развития НЯ умеренной и тяжелой степени тяжести, сохраняя при этом качество жизни пациента и позволяя применить тераностическую терапию ^{131}I в полном объеме. Предположительно, это позволит добиться лучших результатов лечения заболевания в виде частичного ответа и стабилизации в ответ на комбинированное лечение, отсрочить назначение ТТ, ассоциированной с более выраженным спектром НЯ. Однако необходимы более продолжительные наблюдения для оценки исходов лечения. В случае отсутствия ответа на протокол редифференцировки РЙР ДРЩЖ альтернативным вариантом остается применение зарегистрированных в Российской Федерации таргетных препаратов: левнатиниба, сорафениба, кабозантиниба.

Открытым вопросом такого лечения остается длительность применения комбинированной ТТ до и после проведения РЙТ. Мы полагаем, что в случае хорошей переносимости ТТ возможно продолжить ее применение до развития более выраженных НЯ и/или последующего курса РЙТ. Прогностическая ценность дСВТ для оценки восстановления захвата ^{131}I не ясна, поскольку при введении низких диагностических активностей ^{131}I может достоверно не визуализироваться накопление ^{131}I в очагах опухоли на планарной дСВТ. Так, в исследовании S. Lebouilleux и соавт. по данным птСВТ визуализировалось на 30% больше случаев восстановления захвата ^{131}I , чем при дСВТ [22]. Возможность назначения дополнительного курса РЙТ при негативном результате дСВТ остается дискуссионной.

Потенциальное направление для будущих исследований – применения метода комбинированной специфической

терапии на этапе до проведения 1-го курса РЙТ первично-распространенных опухолей у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF V600E* с целью увеличения степени захвата ^{131}I и получения максимальной эффективности от РЙТ.

Заключение

Представленный нами клинический случай демонстрирует новые возможности ведения больных прогрессирующим РЙР ДРЩЖ. Применение молекулярно-обоснованной терапии позволяет индивидуализировать тактику ведения данной категории пациентов и полностью реализовать возможности тераностического подхода с сохранением хорошего качества жизни при потенциально лучших исходах заболевания в отсутствии серьезных НЯ. Раннее применение расширенного молекулярно-генетического исследования на I этапе терапии целесообразно с целью персонализации ведения больных агрессивными формами ДРЩЖ. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению долгосрочных исходов комбинированной ТТ, а также изучение новых редифференцирующих агентов и тераностических препаратов для лечения агрессивных форм ДРЩЖ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cavalheiro BG, de Matos LL, Leite AKN, et al. Survival in differentiated thyroid carcinoma: Comparison between the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging system and the ATA initial risk stratification system. *Head Neck*. 2021;43(10):2913–22. DOI:10.1002/hed.26773
- Kunjumohamed FP, Al Rawahi A, Al Busaidi NB, Al Musalhi HN. Disease-free survival of patients with differentiated thyroid cancer: A study from a Tertiary Center in Oman. *Oman Med J*. 2021;36(2):e246. DOI:10.5001/omj.2021.54
- Cao YM, Zhang TT, Li BY, et al. Prognostic evaluation model for papillary thyroid cancer: A retrospective study of 660 cases. *Gland Surg*. 2021;10(7):2170–9. DOI:10.21037/gs-21-100
- Giovannella L, Deandreis D, Vrachimis A, et al. Molecular imaging and theragnostics of thyroid cancers. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1272. DOI:10.3390/cancers14051272
- Liu J, Liu Y, Lin Y, Liang J. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019;34(3):215–25. DOI:10.3803/EnM.2019.34.3.215
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. DOI:10.1089/thy.2015.0020
- Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи*. 2014;(3):4–9 [Rumyantsev PO, Fomin DK, Rumyantseva UV. Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2014;(3):4–9 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9
- Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892–9. DOI:10.1210/jc.2005-2838
- Houten PV, Netea-Maier RT, Smit JW. Differentiated thyroid carcinoma: An update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(1):101687. DOI:10.1016/j.beem.2022.101687
- Marotta V, Rocco D, Crocco A, et al. Survival predictors of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib in the real-life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(10):2541–52. DOI:10.1210/clinem/dgae181

11. Schmidt A, Iglesias L, Klain M, et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(1):81-9. DOI:10.1590/2359-39970000000245
12. Lorusso L, Pieruzzi L, Biagini A, et al. Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:6467-77. DOI:10.2147/OTT.S84625
13. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing, 2017.
14. Shen H, Zhu R, Liu Y, et al. Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Molecular mechanisms and therapeutic strategies for radioiodine resistance. *Drug Resist Updat.* 2024;72:101013. DOI:10.1016/j.drug.2023.101013
15. Scheffel RS, Dora JM, Maia AL. BRAF mutations in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2022;34(1):9-18. DOI:10.1097/CCO.0000000000000797
16. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, et al. Papillary thyroid cancer: Genetic alterations and molecular biomarker investigations. *Int J Med Sci.* 2019;16(3):450-60. DOI:10.7150/ijms.29935
17. Ancker OV, Krüger M, Wehland M, et al. Multikinase inhibitor treatment in thyroid cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):10. DOI:10.3390/ijms21010010
18. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-30. DOI:10.1056/NEJMoa1406470
19. Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer.* 2019;106:61-8. DOI:10.1016/j.ejca.2018.10.002
20. Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):776-87. DOI:10.1210/clinem/dgab731
21. Tang P, Sheng J, Peng X, et al. Targeting NOX4 disrupts the resistance of papillary thyroid carcinoma to chemotherapeutic drugs and lenvatinib. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):177. DOI:10.1038/s41420-022-00994-7
22. Lebourleux S, Cao CD, Zerdoud S, et al. MERAIODE: A redifferentiation phase ii trial with trametinib and dabrafenib followed by radioactive iodine administration for metastatic radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer patients with a BRAFV600E mutation (NCT 03244956). *J Endocr Soc.* 2021;5(Suppl. 1):A876. DOI:10.1210/jendso/bvab048.1789
23. Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al. Dabrafenib versus dabrafenib + trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: Results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial. *Thyroid.* 2022;32(10):1184-92. DOI:10.1089/thy.2022.0115
24. Ullmann TM, Liang H, Moore MD, et al. Dual inhibition of BRAF and MEK increases expression of sodium iodide symporter in patient-derived papillary thyroid cancer cells in vitro. *Surgery.* 2020;167(1):56-63. DOI:10.1016/j.surg.2019.04.076
25. Bernocchi O, Sirico M, Corona SP, et al. Tumor type agnostic therapy carrying BRAF mutation: Case reports and review of literature. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(2):159. DOI:10.3390/ph14020159
26. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAFV600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res.* 2015;21(5):1028-35. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2915
27. Weber M, Kersting D, Riemann B, et al. Enhancing radioiodine incorporation into radioiodine-refractory thyroid cancer with MAPK inhibition (ERRIT): A single-center prospective two-arm study. *Clin Cancer Res.* 2022;28(19):4194-202. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-0437
28. Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, et al. Targeted therapy in advanced thyroid cancer to resensitize tumors to radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3698-705. DOI:10.1210/jc.2018-00612
29. Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, et al. Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1417-28. DOI:10.1210/jc.2018-01478
30. Iravani A, Solomon B, Pattison DA, et al. Mitogen-activated protein kinase pathway inhibition for redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: An evolving protocol. *Thyroid.* 2019;29(11):1634-45. DOI:10.1089/thy.2019.0143
31. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(7):623-32. DOI:10.1056/NEJMoa1209288
32. Huillard O, Tenenbaum F, Clerc J, et al. Restoring radioiodine uptake in BRAF V600E-mutated papillary thyroid cancer. *J Endocr Soc.* 2017;1(4):285-7. DOI:10.1210/js.2016-1114
33. Montes de Jesus FM, Espeli V, Paone G, Giovannella L. Add-on radioiodine during long-term BRAF/MEK inhibition in patients with RAI-refractory thyroid cancers: A reasonable option? *Endocrine.* 2023;81(3):450-4. DOI:10.1007/s12020-023-03388-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024