

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-22-26

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АНАПЛАСТИЧЕСКОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.М. Мудунов^{1,2}, Б.Г. Пхешхова^{1,3}, П.А. Зейналова^{1,2}, А.А. Феденко¹, А.Ф. Бацев¹, М.Б. Пак^{1,2}

¹Клинический госпиталь «Лاپино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru

Статья посвящена клиническому наблюдению местно-распространенного метастатического анапластического рака щитовидной железы. Освещены сложности инструментальной и лабораторной диагностики данной патологии, а также роль молекулярной диагностики в поиске высокоэффективного лечения.

Ключевые слова: анапластический рак, рак щитовидной железы, диагностика рака щитовидной железы, BRAF-мутированный рак щитовидной железы, PD-L1, молекулярная диагностика рака щитовидной железы

Для цитирования: Мудунов А.М., Пхешхова Б.Г., Зейналова П.А. и др. Сложности диагностики и особенности клинического течения анапластического рака щитовидной железы. Клинический случай. MD-Onco 2022;2(4):22–6. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-22-26

DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS AND CHARACTERISTICS OF CLINICAL PROGRESSION OF ANAPLASTIC THYROID CANCER. CLINICAL CASE

A.M. Mudunov^{1,2}, B.G. Pksheshkhova^{1,3}, P.A. Zeynalova^{1,2}, A.A. Fedenko¹, A.F. Batsev¹, M.B. Pak^{1,2}

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Maksim Bokmanovich Pak mbpak@yandex.ru

The article describes clinical observation of locally advanced metastatic anaplastic thyroid cancer. Difficulties in instrumental and laboratory diagnosis of this pathology and the role of molecular diagnosis in search for highly effective treatment are discussed.

Keywords: anaplastic cancer, thyroid cancer, thyroid cancer diagnosis, BRAF mutation in thyroid cancer, PD-L1, molecular diagnosis of thyroid cancer

For citation: Mudunov A.M., Pksheshkhova B.G., Zeynalova P.A. et al. Difficulties of diagnosis and characteristics of clinical progression of anaplastic thyroid cancer. Clinical case. MD-Onco 2022;2(4):22–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-22-26

ВВЕДЕНИЕ

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) представляет собой редкий высокоагрессивный подтип рака щитовидной железы, состоящего полностью или частично из недифференцированных клеток, демонстрирующих электронно-микроскопические или иммуногистохимические (ИГХ) признаки эпителиальной

дифференцировки, что говорит о высокой гетерогенности опухоли. АРЩЖ составляет менее 5 % всех злокачественных новообразований щитовидной железы, однако на его долю приходится более половины смертей от рака щитовидной железы. При этом уровень смертности превышает 90 % [1]. Медиана продолжительности жизни больных составляет около 5 мес,

а одногодичная выживаемость – не более 20 % после постановки диагноза [2]. Чаще болеют женщины, средний возраст больных – 60 лет [3].

В большинстве случаев АРЩЖ возникает на фоне длительно существующего дифференцированного рака вследствие появления драйверных мутаций в генах *p53*, *BRAF*, *RAS* [4]. Кроме того, известно, что около 80 % пациентов с данным заболеванием имели в анамнезе доброкачественные образования щитовидной железы, такие как коллоидный зоб или аденома [5]. Опухоль характеризуется быстрым и агрессивным местным ростом с инвазией в окружающие структуры. До 50 % пациентов на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы, при этом чаще всего метастазы выявляются в легких, костях, головном мозге [6].

Диагностика АРЩЖ зачастую вызывает множество трудностей. Так, при проведении тонкоигольной аспирационной биопсии лишь в 80 % случаев удается достоверно установить диагноз в связи с трудностями в дифференциальной диагностике с другими злокачественными новообразованиями щитовидной железы [7]. Часто установить диагноз удается только по результатам планового гистологического и ИГХ-исследований после проведения core-биопсии либо хирургического лечения. Это связано с высокой морфологической гетерогенностью опухоли. Морфологическая структура опухоли складывается из 3 основных гистологических паттернов: веретенноклеточного, гигантоклеточного и плоскоклеточного, на основании которых анапластический рак подразделяют на 2 основные гистологические категории – саркоматоидный и эпителиоидно-сквамоидный [1]. Основная сложность заключается в том, что в большинстве случаев опухоль имеет смешанное строение с преобладанием того или иного компонента.

Лечение данной когорты пациентов также остается сложной клинической задачей. Стандартным подходом является комплексное лечение с проведением на 1-м этапе хирургического лечения [8] с последующей химиолучевой терапией. Часто ввиду массивного местного распространения опухоли проведение радикального хирургического лечения становится невозможным. Более того, удаление первичной опухоли не влияет на продолжительность жизни пациентов, за исключением случаев, когда опухоль имеет небольшие размеры и не выходит за пределы щитовидной железы [9]. Дистанционная лучевая терапия в ряде случаев позволяет улучшить локорегиональный контроль и увеличить продолжительность жизни [5, 8]. С целью радиомодификации либо в самостоятельном режиме также применяются такие химиотерапевтические препараты, как доксорубин, доцетаксел, паклитаксел, карбоплатин [5, 10, 11]. Однако все вышеописанные методы являются

низкоэффективными в лечении данной патологии. В настоящее время глубоко изучается геномный ландшафт рака щитовидной железы. В последние годы широко применяются современные методы молекулярной диагностики, такие как секвенирование нового поколения (NGS), которые позволяют выявить новые мишени для высокоэффективной таргетной терапии. Например, мутация V600E в гене *BRAF*, которая встречается в 25–45 % случаев АРЩЖ [4, 12], позволяет использовать таргетную терапию BRAF-ингибиторами (дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб). В связи с развитием устойчивости за счет реактивации пути ERK такая терапия назначается в комбинации с MEK-ингибиторами (траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб) [13, 14]. Комбинация дабрафениба и траметиниба в 2018 г. была одобрена FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения АРЩЖ, однако в нашей стране является терапией off-label (не по показаниям) [15]. Также известно, что зачастую при данной патологии определяется сверхэкспрессия лиганд-рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), что позволяет использовать анти-PD-1- и анти-PD-L1-терапию у данной когорты пациентов [16, 17].

Представленный нами клинический случай отражает описанные выше сложности в диагностике и лечении такого агрессивного типа опухоли, как АРЩЖ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка И., 62 лет, в июле 2022 г. обратилась в Клинический госпиталь «Лапино» с жалобами на массивное опухолевое образование шеи, болевой синдром, одышку, выраженную общую слабость. Общее состояние оценено как ECOG 3. Дыхание через трахеостомическую трубку. При осмотре: на шее слева определяется объемное образование, не смещаемое, болезненное при пальпации, размером до 14 см в диаметре, распространяющееся на правую половину шеи. На передней брюшной стенке установлена гастростома. Определяются 4 глубокие сквозные раны, соединяющиеся общим карманом под подкожно-жировой клетчаткой, дном раны является апоневроз мышцы передней брюшной стенки.

Из анамнеза известно, что в ноябре 2021 г. было выявлено опухолевое образование в щитовидной железе, а также множественные метастазы в лимфатических узлах шеи с двух сторон и обеих легких. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы, лимфатических узлов шеи. По данным цитологического исследования: папиллярный рак щитовидной железы. Пациентка обратилась в один из федеральных онкологических центров г. Москвы, где в декабре 2021 г. было проведено хирургическое лечение в объеме: тиреоидэктомия, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи справа, операция Крайла слева,

трахеостомия. При гистологическом и ИГХ-исследованиях послеоперационного материала диагностирован папиллярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи с двух сторон, а также low-grade миофибробластическая саркома мягких тканей шеи слева с врастанием в щитовидную железу. В феврале 2022 г. проведен 1 курс радиоiodтерапии. Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением.

В апреле 2022 г. пациентка повторно отметила появление объемного образования на шее слева, быстро развилась дисфагия III степени. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, выявлено прогрессирование заболевания:

- мягкотканый конгломерат на шее слева размерами 52 × 81 мм, SUV_{max} 34,20 с узурацией C₃-позвонка;
- шейные лимфатические узлы справа – до 19 мм, SUV_{max} 22,69;
- множественные образования в легких – до 15 мм, SUV_{max} 8;
- в правой подвздошной кости образование размером до 4 мм, SUV_{max} 16,94.

Выполнена биопсия рецидивной опухоли. По данным гистологического исследования: рецидив миофибробластической саркомы low grade. В мае 2022 г. установлена гастростома и проведен 1 курс химиотерапии в режиме: адриамицин 60 мг/м². Далее состояние пациентки осложнилось несостоятельностью установленной ранее малоинвазивной гастростомы, перфорацией стенки желудка и, как следствие, перитонитом, осложнившимся внутрибольничной инфекцией. В связи с этим пациентке проводились неоднократные санационные операции в брюшной полости. Специфическое лечение не проводилось.

При поступлении в Клинический госпиталь «Лапино» выполнено комплексное обследование. При

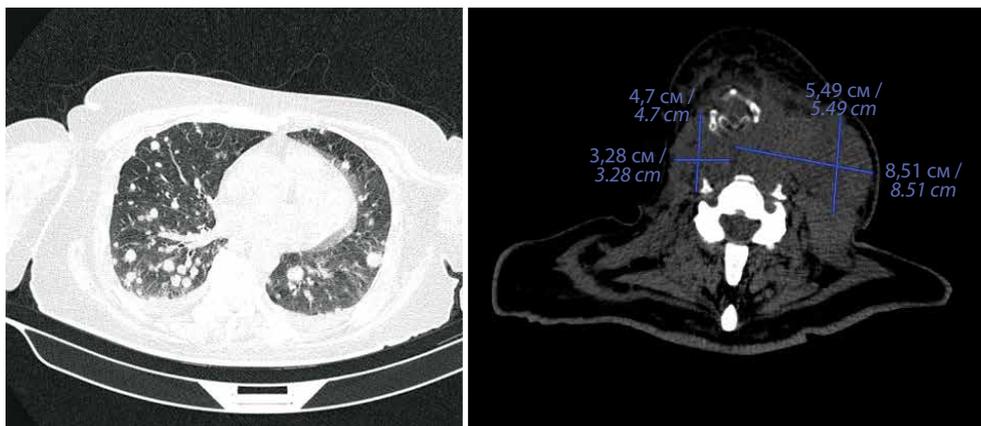
сравнении с предыдущим компьютерно-томографическим исследованием обращало на себя внимание увеличение количества и размеров метастазов в легких, увеличение размеров рецидивной опухоли на шее слева, появление опухолевого конгломерата с контралатеральной стороны (см. рисунок).

С учетом данных инструментального обследования, наличия отдаленных метастазов в кости и легкие диагноз рецидива миофибробластической саркомы расценен как сомнительный, в связи с чем был выполнен пересмотр готовых гистологических препаратов. По результатам пересмотра готового материала, а также биопсии, подтверждающей рецидив заболевания, выявлен АРЦЖ, состоящий из комбинации участков веретенчаточной саркомы и участков низкодифференцированной папиллярной карциномы.

Учитывая полученные данные, проведено дополнительное ИГХ- и молекулярно-генетическое исследование с целью поиска мишеней для таргетной терапии. По данным ИГХ-исследования выявлен положительный PD-L-статус: доля экспрессирующих PD-L1 опухолевых клеток (tumor proportion score) – 12 %. По данным полимеразной цепной реакции в экзоне 15 гена BRAF обнаружена мутация p.V600E.

Учитывая морфологический тип опухоли, распространенность опухолевого процесса, а также данные молекулярного тестирования, по решению междисциплинарного консилиума рекомендовано проведение одновременной иммунотаргетной терапии (на основе выявленных молекулярных мишеней) по схеме: пембролизумаб 200 мг (цикл 21 день) + дабрафениб (Тафинлар) 150 мг 2 раза/день + траметиниб (Мекинист) 2 мг 1 раз/день.

Через неделю от начала выбранной терапии клинически отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения опухолевого конгломерата на шее на 40–50 %.



Компьютерные томограммы: массивная опухоль на шее и множественные метастазы в обоих легких
Computed tomography images: massive tumor on the neck and multiple metastases in both lungs

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показывает клиническая практика, морфологическая диагностика АРЩЖ затруднительна и часто сопровождается высоким процентом ошибок. Таким образом, в отдельных случаях необходимо получение второго экспертного мнения (патоморфолога) при необходимости проведения дополнительного ИГХ-исследования с целью определения клеточной принадлежности. Окончательный диагноз должен устанавливаться с учетом данных клинической, морфологической и инструментальной картины.

В настоящее время ключевым в принятии врачебного решения о лечебной тактике является молекулярно-генетический статус опухоли. При постановке диагноза анапластического рака необходимо проведение ИГХ-исследования с целью определения экспрессии PD-L, а также мутационного статуса на наличие мутации в гене *BRAF*. Согласно клиническим рекомендациям

ESMO (European Society for Medical Oncology, Европейское общество по медицинской онкологии) (2021) предпочтительным является проведение NGS-исследования с использованием расширенных панелей, которые включают до 400 генов ДНК и РНК. Таким образом, корректно установленный морфологический диагноз и возможности современной молекулярной диагностики, а также глубокое понимание биологии опухоли позволяют подобрать высокоэффективный режим лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай ярко демонстрирует важность сопоставления данных морфологического исследования опухоли и клинической картины заболевания, а также возможность вовремя изменить вектор диагностики и лечения в сторону современных методов молекулярного тестирования и индивидуального подбора таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ragazzi M., Ciarrocchi A., Sancisi V. et al. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer. *Int J Endocrinol* 2014;2014:790834. DOI: 10.1155/2014/790834
- De Lellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. IARC, Lyon, France, 2004.
- 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
- Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(10):569–80. DOI: 10.1038/nrendo.2011.142
- 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
- Sherman S.I. Anaplastic carcinoma: clinical aspects. In: *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management*. Ed. by L. Wartofsky, D. Van Nostrand. 2nd edn. Totowa: Humana Press, 2006. Pp. 629–632.
- Asa S.L., Bedard Y.C. Fine-needle aspiration cytology and histopathology. In: *Thyroid cancer: diagnosis and treatment*. Ed. by O.H. Clark, S. Noguchi. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2000. Pp. 105–126.
- 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
- Mclver B., Hay I.D., Giuffrida D.F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130(6):1028–34. DOI: 10.1067/msy.2001.118266
- De Crevoisier R., Baudin E., Bachelot A. et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1137–43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.032
- Mohebbati A., Dilonzo M., Palmer F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1665–70. DOI: 10.1245/s10434-014-3545-5
- Keutgen X.M., Sadowski S.M., Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer. *Gland Surg* 2015;4(1):44–51. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.02
- Paraiso K.H., Fedorenko I.V., Cantini L.P. et al. Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. *Br J Cancer* 2010;102(12):1724–30. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605714
- Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A. et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367(18):1694–703. DOI: 10.1056/NEJMoa1210093
- U.S. Food and Drug Administration. FDA approves dabrafenib plus trametinib for anaplastic thyroid cancer with *BRAF* V600E mutation. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-anaplastic-thyroid-cancer-braf-v600e-mutation>
- 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
- Bastman J.J., Serracino H.S., Zhu Y. et al. Tumor-infiltrating T cells and the PD-1 checkpoint pathway in advanced differentiated and anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2863–73. DOI: 10.1210/jc.2015-4227

Вклад авторов

А.М. Мудунов: общее руководство, определение концепции, научное редактирование, научное консультирование;
Б.Г. Пхешхова: анализ публикаций по теме статьи, наблюдение пациента, написание текста статьи;
П.А. Зейналова: научное редактирование, научное консультирование;
А.А. Феденко: научное консультирование;
А.Ф. Бацев: непосредственное участие в лечении пациента;
М.Б. Пак: анализ данных, научное редактирование, написание текста статьи.

Author's contributions

A.M. Mudunov: general guidance, concept definition, scientific editing, scientific consulting;
B.G. Pkheshkhova: analysis of publications on the topic of the article, patient observation, article writing;
P.A. Zeynalova: scientific editing, scientific consulting;
A.A. Fedenko: scientific consulting;
A.F. Batsev: direct participation in the treatment of the patient;
M.B. Pak: data analysis, scientific editing, article writing.

ORCID авторов /ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
Б.Г. Пхешхова / B.G. Pkheshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
А.Ф. Бацев / A.F. Batsev: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>
М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 01.11.2022. **Принята к публикации:** 29.11.2022.

Article received: 01.11.2022. **Accepted for publication:** 29.11.2022.