

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-63-69>

Анапластический рак щитовидной железы: редкое клиническое наблюдение выраженного ответа на иммунотерапию

Д.М. Вонтлая¹, О.В. Стряпихина², А.А. Егорин¹, А.В. Логвиненко¹, Р.И. Тамразов¹

¹ГАОУ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Динара Маннафовна Вонтлая mirhaleeva@mail.ru

Анапластический рак щитовидной железы – самая редкая и агрессивная форма рака данной локализации, встречающаяся примерно в 1–2 % случаев и характеризующаяся быстрым ростом. Средняя медиана выживаемости пациентов с этой патологией составляет около 5 мес. Клинические проявления заболевания – быстроразвивающаяся деформация в области шеи, прогрессирующая дыхательная недостаточность и дисфагия.

В статье описывается клинический случай ответа на иммунотерапию пембролизумабом нерезектабельного метастатического, *BRAF*-отрицательного, PD-L1-положительного (PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели) анапластического рака щитовидной железы.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, щитовидная железа, иммунотерапия, пембролизумаб

Для цитирования: Вонтлая Д.М., Стряпихина О.В., Егорин А.А. и др. Анапластический рак щитовидной железы: редкое клиническое наблюдение выраженного ответа на иммунотерапию. Опухоли головы и шеи 2024;14(1):63–9. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-63-69>

Rare clinical observation of pronounced response to immunotherapy in a patient with anaplastic thyroid cancer

D.M. Vontlaya¹, O.V. Stryapikhina², A.A. Egorin¹, A.V. Logvinenko¹, R.I. Tamrazov¹

¹Multidisciplinary clinical medical center “Medical city”; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625000, Russia;

²Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

Contacts: Dinara Mannafovna Vontlaya mirhaleeva@mail.ru

Anaplastic thyroid cancer is the rarest and the most aggressive form of thyroid cancer. It comprises 1–2 % of all cases and is characterized by rapid growth. Median survival of patients with this pathology is about 5 months. Clinical manifestations of the disease are rapid deformation in the neck area, progressive respiratory distress, and dysphagia.

The article describes a clinical case of a response of unresectable, *BRAF*-negative, PD-L1-positive (programmed death-ligand 1) anaplastic thyroid cancer to immunotherapy with pembrolizumab.

Keywords: anaplastic thyroid cancer, thyroid gland, immunotherapy, pembrolizumab

For citation: Vontlaya D.M., Stryapikhina O.V., Egorin A.A. et al. Rare clinical observation of pronounced response to immunotherapy in a patient with anaplastic thyroid cancer. Oukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(1): 63–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-63-69>

Введение

На сегодняшний день хорошо известно, что при установлении диагноза «анапластический рак щито-

видной железы» (АРЩЖ) необходимо выполнение молекулярно-генетических исследований для определения вариантов возможной лекарственной терапии.

Применение хирургического лечения и лучевой терапии при первичном обращении пациентов в большинстве случаев уже невозможно. Если же онкологам удастся провести комбинированную терапию в полном объеме, то под контролем опухоль находится ничтожно малые сроки с учетом ее агрессивного роста и склонности к отдаленному метастазированию [1–5, 7, 8].

Молекулярно-генетические исследования позволили выделить 3 группы новообразований щитовидной железы (ЩЖ), на фоне которых развивается АРЩЖ: 1) папиллярный рак ЩЖ (РЩЖ); 2) фолликулярный РЩЖ; 3) Портиле-клеточный РЩЖ. При *BRAF*-положительном АРЩЖ с 2018 г. стали активно использовать таргетную терапию (дабрафениб и траметиниб) [3, 4, 7, 8]. С 2020 г. после клинического исследования спартализумаба (NCT02404441) при *BRAF*-отрицательном, PD-L1-положительном (PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели) АРЩЖ в зарубежных клиниках начали применять иммунотерапию [9–14].

Иммунотерапия – стратегия, обладающая высокой эффективностью, являющаяся неотъемлемой частью международных и российских клинических рекомендаций и применяющаяся у некоторых пациентов с меланомой, немелкоклеточным раком легкого, раком мочевого пузыря, плоскоклеточным раком головы и шеи и другими формами злокачественных новообразований [9–13]. Рассматривается вопрос о внедрении в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек при выборе лекарственной терапии больных с редкими и агрессивными видами злокачественных новообразований, в частности АРЩЖ.

Ниже представлен редкий случай выраженного положительного ответа на иммунотерапию пембролизумабом *BRAF*-отрицательного, PD-L1-положительного АРЩЖ. Период наблюдения за пациенткой – с мая 2022 г. по настоящее время.

Клинический случай

Пациентка Ж., 63 лет, обратилась в районную поликлинику 30.05.2022 с жалобами на осиплость голоса и опухоль на шее. Считает себя больной с февраля 2022 г., когда заметила осиплость голоса. Получала лечение у оториноларинголога по месту жительства. При проведении инструментальных исследований области шеи выявлены изменения ЩЖ, тромбоз внутренней яремной вены справа; подозрение на метастазы в грудные позвонки. Пациентка проходила лечение у сосудистого хирурга по поводу тромбоза. В июне 2022 г. в связи с ухудшением состояния больная обратилась в многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» (Тюмень). При пункции выявлена цитологическая картина злокачественного новообразования, возможно, метастатического характера. Также обнаружены гемангиомы тел грудных позвонков.

Данные визуального исследования: полость рта и глотка – без особенностей, паралич гортани справа, она смещена влево, просвет для дыхания достаточен. Правая доля ЩЖ высокой плотности, в надключичной области пальпируется конгломерат метастатических лимфатических узлов (ЛУ).

По данным компьютерной томографии (КТ) шеи с внутривенным контрастированием от 03.06.2022 в области ЩЖ выявлена опухоль размерами 65 × 54 × 84 мм с признаками прорастания в подъязычную кость, хрящи гортани, стенку пищевода, внутреннюю яремную вену (в просвете – опухолевая ткань), грудино-ключично-сосцевидные мышцы, мышцы дна полости рта, рукоятку грудины, поднижнечелюстные слюнные железы. Опухоль прилежит к левой плечеголовной вене. Визуализируются метастазы в грудино-ключично-сосцевидной мышце, а также большой грудной мышце (размером до 13 мм). Лимфатические узлы групп IА, IА, IВ, IП, IV, V, VI с обеих сторон и надключичные справа увеличены, измененной структуры (метастазы), размером до 10 мм по короткой оси слева и до 13 мм справа.

В начале марта 2022 г. появились одышка, затруднение приема твердой пищи. Пациентка госпитализирована в отделение опухолей головы и шеи многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город» 07.06.2022. Выполнены трахеостомия (с техническими трудностями) и биопсия опухоли. При рассечении кожи в области передней поверхности шеи ткани не дифференцируются, удален материал для гистологического заключения. Стенку трахеи визуализировать невозможно, с техническими трудностями частично выделена левая пластина щитовидного хряща – около 2 см, книзу от нее выполнена перфорация стенки гортани и колец трахеи, установлена удлиненная трахеостомическая трубка.

По данным гистоархитектоники картина соответствует АРЩЖ. Гистологические препараты и блоки пересмотрены специалистами Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. Иммуноморфологическая картина АРЩЖ.

*Проведено исследование на определение мутаций в гене *BRAF* и экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани. В исследуемом образце мутации с.799_1800TG>AA (V600E complex), с.1799T>A (V600E), с.1789_1799GT>AA (V600K) в гене *BRAF* не обнаружены. Выявлен высокий уровень экспрессии PD-L1: комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) = 80.*

На врачебном консилиуме, проведенном 10.06.2022, установлен клинический диагноз: АРЩЖ с инвазией в гортань, трахею, пищевод, внутреннюю яремную вену справа, метастазы в ЛУ шеи с двух сторон, прорастание опухоли в грудино-ключично-сосцевидную мышцу, большую грудную мышцу справа, рукоятку грудины, паралич гортани справа, опухолевый стеноз гортани II степени, трахеостома, T4aN1bM0, IV стадия, клиническая группа II.

С учетом распространенности заболевания, неблагоприятного прогноза и агрессивного гистологического варианта опухоли рекомендованы проведение курсов полихимиотерапии (ПХТ) по жизненным показаниям (доцетаксел в дозе 60 мг/м^2 + доксорубицин в дозе 60 мг/м^2) и гастростомия. От гастростомии пациентка отказалась. В середине июня 2022 г. проведен 1 курс ПХТ: доксорубицин и доцетаксел в 1-й день.

На врачебном консилиуме, состоявшемся 06.07.2022, совместно с коллегами из отделения эндокринной онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина принято решение о проведении химиолучевой терапии (дистанционная лучевая терапия + доксорубицин + доцетаксел) с редукцией доз. Курс начат 08.07.2022 с редукцией доз на 30 %.

В связи с подозрением на трахеопищеводный свищ выполнена рентгеноскопия пищевода. Также проведена КТ шеи и органов грудной клетки с использованием водорастворимого контраста (per os). На момент исследования затеков контрастного вещества не выявлено, обнаружен метастаз в верхнем паратрахеальном ЛУ справа.

С учетом наличия трахеостомы с трубкой и раздутой манжетой, назогастрального зонда и отсутствия затеков по данным КТ продолжение курса химиолучевой терапии не противопоказано, с 13.07.2022 он продолжен. Однако 18.07.2022 отмечено нарастание проявлений дисфагии. Пациентка согласилась на проведение пункционной гастростомии, которая была выполнена 19.07.2022.

На фоне лечения 20.07.2022 развилась пневмония. Больная получала терапию антибиотиками, которая дала положительный эффект.

В ходе контрольной КТ органов грудной клетки от 08.08.2022 в паренхиме легких выявлено сохранение мелких перибронхиальных очагов сливного характера. В корне S6 левого легкого обнаружено образование размерами $18 \times 14 \text{ мм}$. В S3, S1/2 левого легкого и в правом легком отмечено появление единичных мелких очагов размером до 6 мм. Внутригрудные ЛУ IIIA группы вместе с грудной и мягкотканым компонентом вовлечены в патологический процесс (размерами $70 \times 41 \text{ мм}$, ранее — $44 \times 31 \text{ мм}$). Также выявлены патологический перелом грудины, сохранение явлений бронхолита. По сравнению с КТ от 01.08.2022 отмечены регресс пневмонии и гидроторакса справа, уменьшение гидроторакса слева, метастаз в области корня левого легкого (подозрение на метастазы в легких). Парастернальные ЛУ (с вовлечением грудины) — без существенной динамики.

Пациентка прошла неполный курс дистанционной лучевой терапии (15 сеансов) по запланированной программе: на области опухоли ЩЖ, ЛУ шеи с двух сторон (разовая очаговая доза 2 Гр, 33 сеанса, суммарная очаговая доза 66 Гр) в формате модулированного по интенсивности облучения (volume modulated arc therapy, VMAT) 5 раз в неделю на линейном ускорителе электронов Varian Truebeam STX с ПХТ (доцетаксел + доксорубицин

с редукцией дозы на 30 % — 1 введение). На фоне лечения зафиксировано прогрессирование — развитие метастаза в области корня левого легкого; подозрение на метастазы в легких.

На врачебном консилиуме от 08.08.2022 решено провести 1 курс ПХТ: доксорубицин в дозе 60 мг/м^2 и доцетаксел в дозе 60 мг/м^2 в 1-й день. Данные пациентки направлены в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина для телемедицинской консультации и определения дальнейшей тактики лечения.

Курс ПХТ проведен 11.08.2022. В течение 2 нед развились осложнения: лейкопения и нейтропения, тяжело поддающаяся коррекции на фоне введения колониестимулирующих факторов, а также анемия тяжелой степени, потребовавшая неоднократной гемотрансфузии.

По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), от 25.08.2022: образование правой доли ЩЖ с распространением в верхнее средостение размерами $38 \times 26 \times 49 \text{ мм}$ (максимальный стандартизированный уровень накопления (SUV_{max}) = 20,89) и инвазией в мышцы дна полости рта, рукоятку грудины, большую грудную мышцу справа, бронхопульмональный конгломерат слева размерами $26 \times 18 \text{ мм}$. В мягких тканях боковых отделов брюшной полости слева, рядом с боковым пробегом 9-го ребра, отмечен депозит размером до 10 мм с гиперфиксацией радиофармпрепарата (SUV_{max} = 5,22) (рис. 1, 2). Выявлена отрицательная динамика в связи с обнаружением очаговых изменений в легких и мягких тканях боковых отделов брюшной полости слева.

С учетом высокого уровня экспрессии PD-L1 (CPS = 80), прогрессирования заболевания на фоне химиолучевой терапии и химиотерапии, агрессивного характера опухолевого роста, отсутствия мутаций в гене BRAF на врачебном консилиуме от 31.08.2022 принято решение о назначении иммунотерапии (нембролизумаб в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед), которая начата 07.09.2022.

На фоне лечения 01.11.2022 пациентка отметила улучшение самочувствия, у нее появился голос, уменьшилась опухоль на шее. Больная смогла самостоятельно принимать жидкую и твердую пищу через рот.

По данным контрольной ПЭТ-КТ от 14.11.2022 после 4 введений нембролизумаба отмечены частичный ответ на терапию, уменьшение основной опухоли правой доли ЩЖ, распространяющейся в верхнее средостение до размеров $22 \times 20 \times 24 \text{ мм}$ (SUV_{max} = 10,60) и бронхопульмональный узел левого легкого (узел без метаболической активности) до размеров $14 \times 12 \text{ мм}$ (рис. 3, 4). Депозит в мягких тканях боковых отделов брюшной полости слева не определяется. Затем, 11.01.2023, выполнена пластика гастростомы; пациентка стала самостоятельно принимать пищу через рот.

После 8 введений нембролизумаба 06.02.2023 проведена контрольная ПЭТ-КТ. Отмечено уменьшение размеров образования в области правой доли ЩЖ

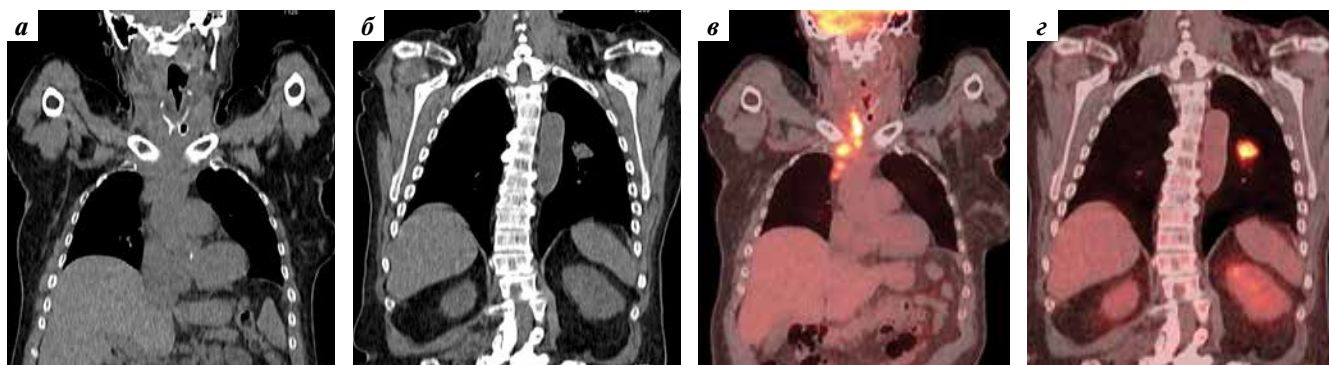


Рис. 1. Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки и брюшной полости (а, б) и позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (в, г), от 25.08.2022, фронтальная проекция

Fig. 1. Computed tomography of the neck, thoracic organs, and abdominal cavity (a, б) and positron emission tomography/computed tomography (в, г), from 25.08.2022, frontal projection

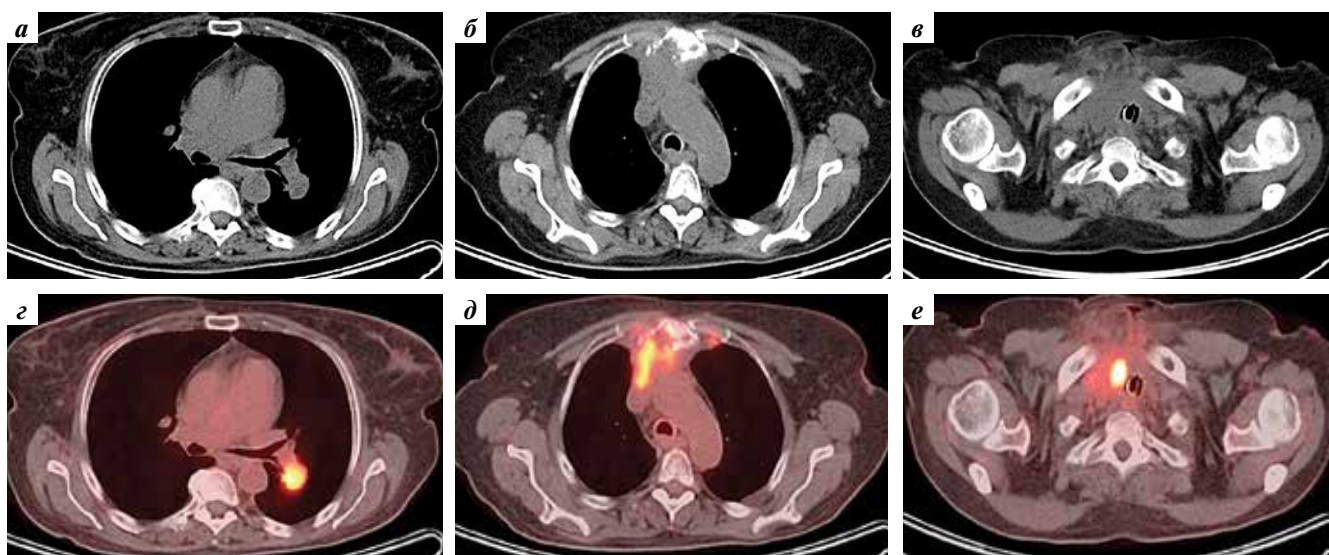


Рис. 2. Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки (а–в) и позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (г–е), от 25.08.2022, аксиальная проекция

Fig. 2. Computed tomography of the neck, thoracic organs (a–в) and positron emission tomography/computed tomography (г–е), from 25.08.2022, axial projection

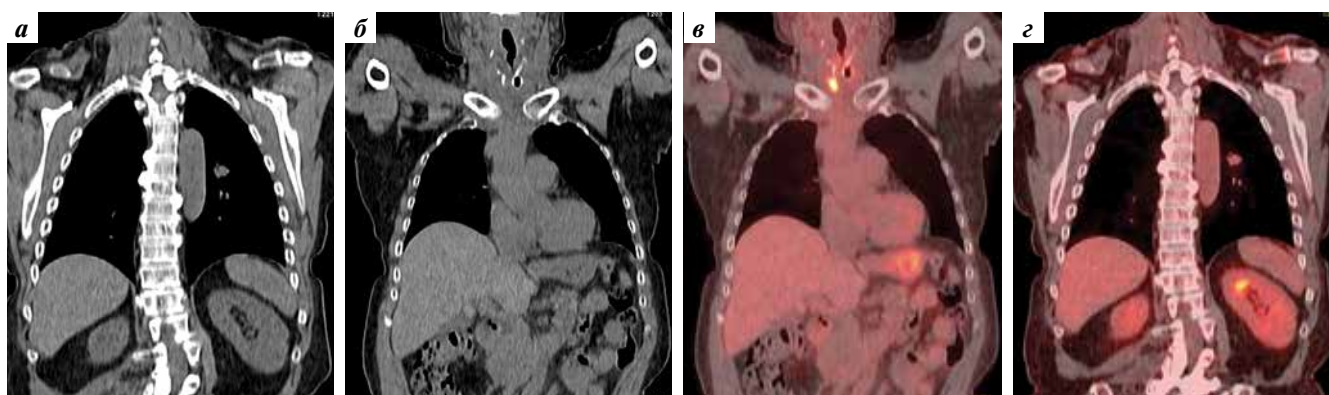


Рис. 3. Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки и брюшной полости (а, б) и позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (в, г), от 14.11.2022, фронтальная проекция

Fig. 3. Computed tomography of the neck, thoracic organs, and abdominal cavity (a, б) and positron emission tomography/computed tomography (в, г), from 14.11.2022, frontal projection

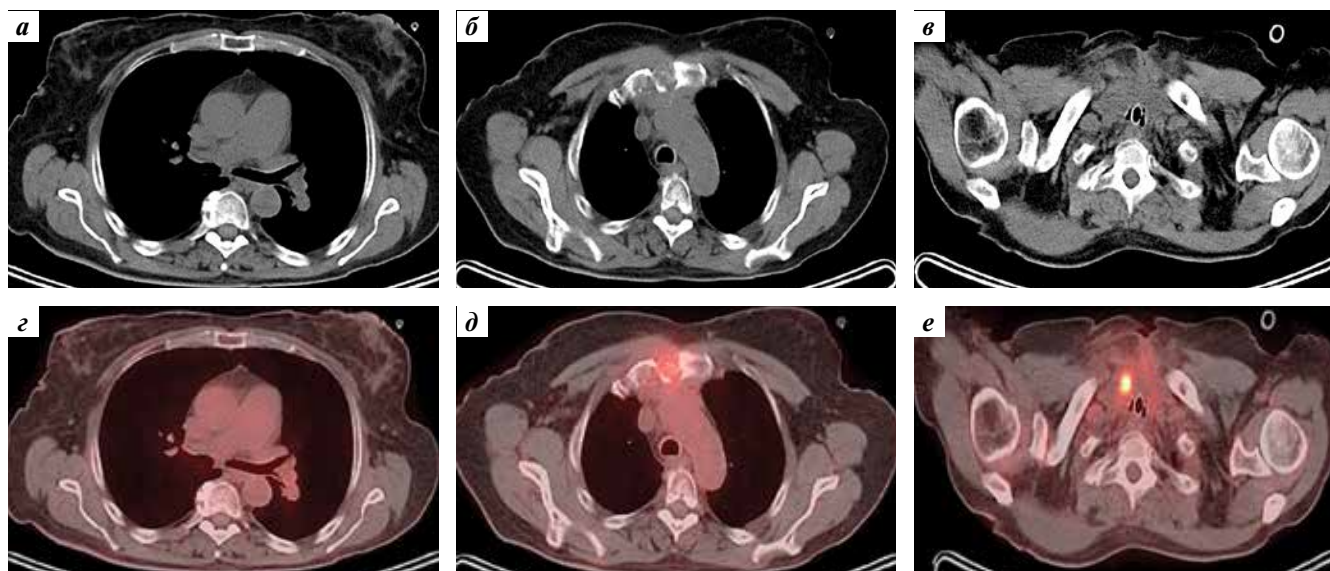


Рис. 4. Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки (а–в) и позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (г–е), от 14.11.2022, аксиальные срезы

Fig. 4. Computed tomography of the neck, thoracic organs (a–c) and positron emission tomography/computed tomography (g–e), from 14.11.2022, axial sections

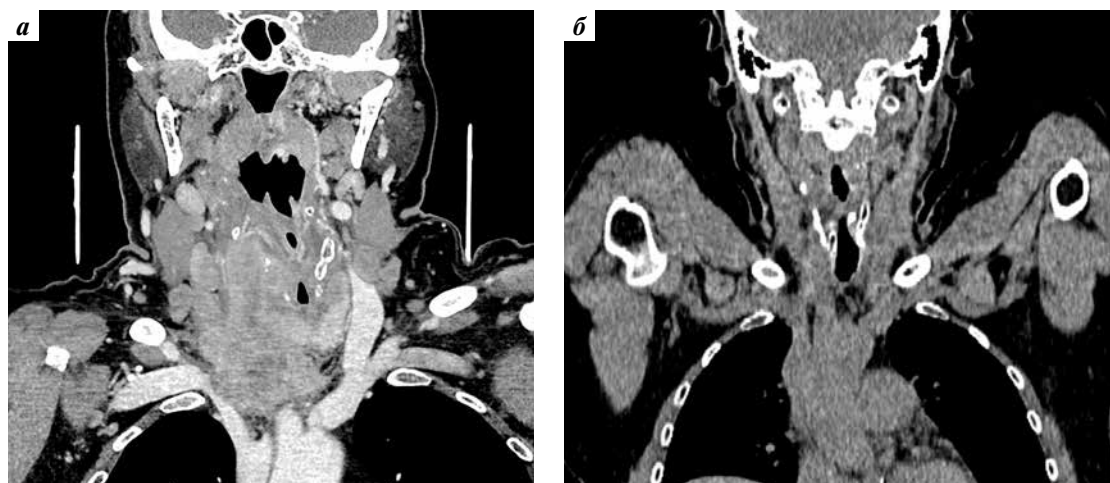


Рис. 5. Компьютерная томография шеи с внутривенным контрастированием от 06.03.2022 (а) и 23.10.2023 (б), фронтальная проекция

Fig. 5. Intravenous contrast-enhanced computed tomography of the neck from 06.03.2022 (a) and 23.10.2023 (б), frontal projection



Рис. 6. Компьютерная томография шеи с внутривенным контрастированием от 06.03.2022 (а) и 23.10.2023 (б), аксиальная проекция

Fig. 6. Intravenous contrast-enhanced computed tomography of the neck from 06.03.2022 (a) and 23.10.2023 (б), axial projection

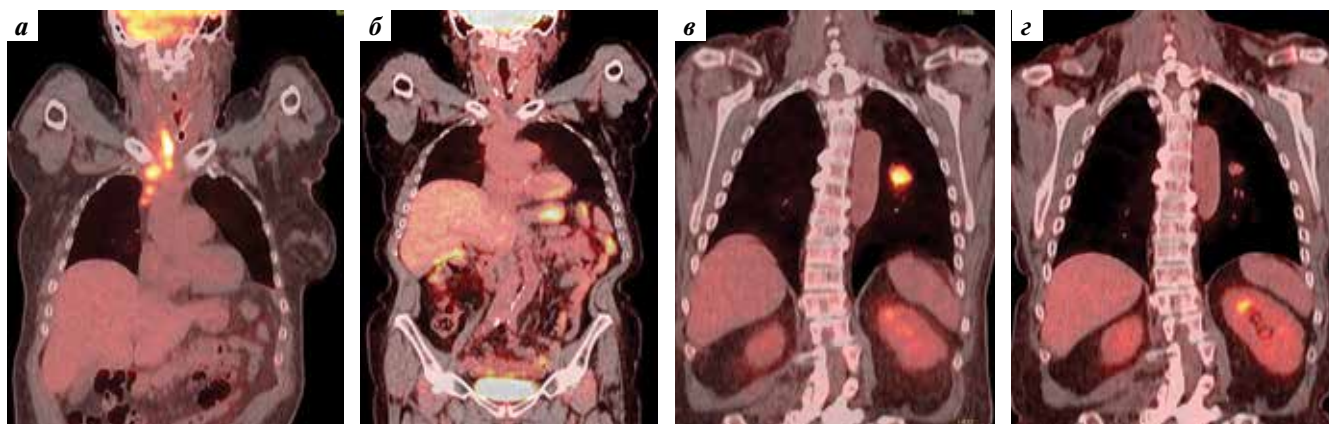


Рис. 7. Позитронная эмиссионная томография шеи, органов грудной клетки и брюшной полости, совмещенная с компьютерной томографией, от 25.08.2022 (а) и 23.10.2023 (б), фронтальная проекция

Fig. 7. Positron emission tomography/computed tomography of the neck, thoracic organs, and abdominal cavity, from 25.08.2022 (a) and 23.10.2023 (б), frontal projection

(до $18 \times 17 \times 18$ мм), мягкотканного компонента в области деструкции рукоятки грудины, левого бронхопульмонального узла (до 9 мм) и метаболического объема и уровня накопления радиофармпрепарата. Трахеостомическая трубка удалена 15.03.2023. Дыхание свободное, паралич гортани справа сохраняется.

После 20 введений пембролизумаба 23.10.2023 вновь проведена контрольная ПЭТ-КТ (рис. 5–7). Основная опухоль не определяется, в области рукоятки грудины сохраняется участок деструкции прежних размеров ($SUV_{max} = 3,11$), паренхима легких — без дополнительных образований. Также по-прежнему визуализируются единичные очаги патологической метаболической активности в единичных ЛУ шеи.

Обсуждение

Пациентка столкнулась с трудностями своевременной диагностики АРЩЖ. На момент ее обращения в многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» опухоль была нерезектабельной. При проведении курсов химиотерапии и лучевой терапии зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса. С сентября 2022 г. по настоящее время пациентка получает иммунотерапию пембролизумабом в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед. Она питается через рот. Гастростома и трахеостомическая трубка удалены, у пациентки появился голос, дыхание свободное через рот и нос, в яремной ямке — сформированный рубец после трахеостомы.

Одним из главных факторов принятия решения в пользу назначения данной больной ингибиторов контрольных точек был высокий уровень экспрессии PD-L1 (CPS = 80).

Пациентка продолжает иммунотерапию в прежнем режиме; 09.01.2024 она прошла 24-й курс иммунотерапии. На 02.02.2024 запланирована очередная контрольная ПЭТ-КТ. В случае отсутствия данных, свидетельствующих о прогрессировании процесса, специальное лечение будет прекращено, и пациентка будет находиться под динамическим наблюдением.

Описанное клиническое наблюдение и анализ литературы [1–14] показали, что во всех случаях АРЩЖ требуется определение уровня экспрессии PD-L1 и наличия мутаций в гене *BRAF* (выявление мутаций в этом гене в 2022 г. внесено в клинические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)). С учетом достижения объективного ответа на иммунотерапию в короткие сроки при местно-распространенном PD-L1-положительном АРЩЖ, даже если опухоль считается резектабельной, но операция будет иметь заведомо травматичный и калечащий характер, целесообразно начать специальное лечение с лекарственной терапии (иммунотерапии или сочетания иммунной и таргетной терапии).

Заключение

В настоящее время подбор лекарственной терапии для пациентов с *BRAF*-отрицательным, PD-L1-положительным АРЩЖ представляет проблему. С учетом возможностей и доступности молекулярно-генетического исследования опухолей стоит задуматься о целесообразности изменения стандартных, шаблонных подходов лечения в случаях редких и агрессивных типов опухолей и постараться определить максимальное количество биомаркеров для применения на основании полученных данных всех возможных видов лекарственного лечения.

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

1. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е. и др. Новые возможности дооперационной диагностики анапластического рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):34–40. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-34-40
Luk'yanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E. et al. New opportunities for preoperative diagnosis of anaplastic thyroid cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(1):34–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-34-40
2. 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
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
3. Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В. и др. Лечение *BRAF*^{V600E}-позитивного анапластического рака щитовидной железы. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал 2020;19(5):131–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
Nikiforovich P.A., Rumyantsev P.O., Sleptsov I.V. et al. Treatment of *BRAF*^{V600E}-positive anaplastic thyroid carcinoma: case report. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology zhurnal 2020;19(5):131–44. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
4. 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
Mudunov A.M., Pheshkhova B.G., Zeynalova P.A. et al. The difficulties of diagnosis and features of the clinical course of anaplastic thyroid cancer. A clinical case. MD-Onco 2022;2(4):22–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-22-26
5. Samsonov R., Burdakov V., Shtam T. et al. Plasma exosomal miR-21 and miR-181a differentiates follicular from papillary thyroid cancer. Tumour Biol 2016;37(9):12011–21. DOI: 10.1007/s13277-016-5065-3
6. Volante M., Lam A.K., Papotti M. et al. Molecular pathology of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer: what do pathologists need to know? Endocr Pathol 2021;32(1):63–76. DOI: 10.1007/s12022-021-09665-2
7. Santhanam P., Khthir R., Solnes L.B., Ladenson P.W. The relationship of *BRAF*^{V600E} mutation status to FDG PET/CT avidity in thyroid cancer: a review and meta-analysis. Endocr Pract 2018;24(1):21–6. DOI: 10.4158/EP-2017-0080
8. 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>.
9. Naing A., Gainor J.F., Gelderblom H. et al. A first-in-human phase 1 dose escalation study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD-1 antibody, in patients with advanced solid tumors. J Immunother Cancer 2020;8(1):e000530. DOI: 10.1136/jitc-2020-000530
10. Cabanillas M.E., Dadu R., Iyer P. et al. Acquired secondary RAS mutation in *BRAF*^{V600E}-mutated thyroid cancer patients treated with BRAF inhibitors. Thyroid 2020;30(9):1288–96. DOI: 10.1089/thy.2019.0514
11. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12(4):252–64.
12. Edwards S.C., Hoebenaar W.H.M., Coffelt S.B. Emerging immunotherapies for metastasis. Br J Cancer 2021;124(1):37–48. DOI: 10.1038/s41416-020-01160-5
13. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in previously untreated melanoma. N Engl J Med 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030
14. Borel C., Jung A.C., Burgy M. Immunotherapy Breakthroughs in the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cancer 2020;12(9):2691. DOI: 10.3390/cancers12092691

Вклад авторов

Д.М. Вонтлая: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
О.В. Стряпихина: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

А.А. Егорин, А.В. Логвиненко, В.И. Тамразов: анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contribution

D.M. Vontlaya: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article writing, reviewing publications on the topic of the article;

O.V. Stryapikhina: article writing, review of publications on the topic of the article;

A.A. Egorin, A.V. Logvinenko, V.I. Tamrazov: analysis of the data obtained, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Егорин / A.A. Egorin: <https://orcid.org/0000-0002-1126-6133>

Р.И. Тамразов / R.I. Tamrazov: <https://orcid.org/0000-0002-6831-6971>

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 и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 30.10.2023. Принята к публикации: 09.11.2023.

Article submitted: 30.10.2023. Accepted for publication: 09.11.2023.