

РЕЗИСТЕНТНЫЙ К РАДИОЙОДТЕРАПИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© К.Ю. Слащук¹, М.В. Рейнберг^{1*}, П.О. Румянцев², П.А. Никифорович¹, А.П. Кононыхина³, А.П. Першина-Милюткина¹, А.В. Аредов¹, М.С. Шеремета¹, М.В. Дегтярев¹, А.А. Трухин¹, О.А. Чиклаева¹, Е.В. Нагаева¹, Д.Н. Бровин¹, Р.А. Черников⁴, О.Б. Безлепкина¹, В.А. Петеркова¹, Н.Г. Мокрышева¹, И.И. Дедов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

²Мой Медицинский Центр «Высокие технологии», Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный университет» Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) у детей — редкое заболевание, характеризующееся склонностью к регионарному и отдаленному метастазированию, однако при этом имеющее благоприятный долгосрочный прогноз в большинстве случаев. Радиойодрезистентные (РЙР) формы заболевания представляют собой особую клиническую проблему, которая может составлять 10–30% всех случаев ДРЩЖ и требует углубленного изучения клинического течения, факторов прогноза и возможностей терапии данной подгруппы. Цель данного исследования — комплексная оценка исходов лечения у детей, получивших комбинированное лечение по поводу ДРЩЖ (операция и радиойодтерапия (РЙТ)), с акцентом на распространенные и РЙР формы заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективно проанализированы медицинские данные 278 пациентов в возрасте от 5 до 18 лет, перенесших первичное хирургическое лечение в период с 2008 по 2022 гг. и получивших один или несколько курсов РЙТ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России с декабря 2015 по март 2024 гг. В исследование включены пациенты с распространенным заболеванием (высокий риск рецидива на момент диагностики) и соответствующие одному из критериев РЙР, с медианой наблюдения 48,0 месяцев [21,5; 62,0].

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 278 пациентов у 39 (14%) выявлено распространенное заболевание, среди них 4 пациента достигли ремиссии, 29 — стабилизации, 6 — биохимического/структурного прогрессирования. Выживаемость без прогрессирования в группе РЙР пациентов составила 85%, 5-летняя общая выживаемость — 100%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам исследования предложена новая классификация, основанная на исходной способности метастазов накапливать ¹³¹I и динамической оценке ответа на лечение после РЙТ (прогрессирование или стабилизация). Эта система направлена на оптимизацию алгоритмов лечения и наблюдения. Стратегия ведения детей с РЙР ДРЩЖ должна быть сбалансированной: с одной стороны — избегать избыточной терапии при стабильном течении заболевания, с другой — своевременно применять современные системные подходы при наличии факторов риска прогрессирования заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дифференцированный рак щитовидной железы; дети; подростки; терапия радиоактивным йодом; резистентность к радиойодтерапии; таргетная терапия.

RADIOIODINE-REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A RETROSPECTIVE STUDY

© Konstantin Yu. Slaschuk¹, Maria V. Reinberg^{1*}, Pavel O. Rumyantsev², Petr A. Nikiforovich¹, Anastasia P. Konokikhina³, Anastasia P. Pershina-Milyutina¹, Alexey V. Aredov¹, Marina S. Sheremeta¹, Mikhail V. Degtyarev¹, Alexey A. Trukhin¹, Olga A. Chikulaeva¹, Elena V. Nagaeva¹, Dmitriy N. Brovin¹, Roman A. Chernikov⁴, Olga B. Bezlepina¹, Valentina A. Peterkova¹, Natalya G. Mokrysheva¹, Ivan I. Dedov¹

¹National Medical Research Center for Endocrinology named after Academician I.I. Dedov, Moscow, Russia

²My Medical Center High Technologies, Moscow, Russia

³N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Differentiated thyroid carcinoma (DTC) in children is a rare malignancy characterized by a high propensity for regional and distant metastases yet generally associated with a favorable long-term prognosis. Radioiodine-refractory (RAIR) disease represents a distinct clinical challenge, accounting for approximately 10–30% of pediatric DTC cases, and warrants comprehensive investigation of its clinical course, prognostic factors, and therapeutic options. This study aimed to perform an integrated assessment of treatment outcomes in children undergoing combined therapy for DTC (surgery and radioiodine therapy, RAI), with a particular focus on advanced and RAIR disease.

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively analyzed medical records of 278 patients aged 5–18 years who underwent primary surgical treatment between 2008 and 2022, followed by one or more courses of RAI at the Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia) from December 2015 to March 2024. The study included patients with advanced disease (high risk of recurrence at diagnosis) fulfilling at least one RAIR criterion, with a median follow-up of 48.0 months [21.5; 62.0].

RESULTS: Among 278 patients, 39 (14%) were diagnosed with advanced disease. Of these, 4 achieved remissions, 29 had stable disease, and 6 experienced biochemical and/or structural progression. Progression-free survival in the RAIR cohort was 85%, while the 5-year overall survival reached 100%.

CONCLUSION: Based on study findings, we propose a novel classification system integrating both the baseline ability of metastases to accumulate ^{131}I and the dynamic response to RAI (progression vs. stabilization). This framework is designed to optimize treatment and follow-up algorithms. The management of RAIR pediatric DTC should remain balanced: avoiding overtreatment in stable disease, while ensuring timely initiation of modern systemic therapies in patients with risk factors for progression.

KEYWORDS: *differentiated thyroid carcinoma; children; adolescents; radioiodine therapy; radioiodine-refractory disease; targeted therapy.*

ОБОСНОВАНИЕ

ДРЩЖ у детей и подростков встречается значительно реже чем у взрослых, но является одной из наиболее частых солидных опухолей в педиатрической популяции. Распространенность ДРЩЖ в структуре всех злокачественных опухолей может составлять до 3% от общего количества и до 15% злокачественных солидных опухолей головы и шеи в детском возрасте [1]. По данным на 2021 год, в России абсолютное число заболеваемости среди детей в возрасте 0–4, 5–9, 10–14 и 15–19 лет составляет 2, 8, 49, 138 случаев соответственно [2]. Чаще заболевают девочки (соотношение мальчик/девочка 1:5) [1, 2, 14].

Наиболее распространенной гистологической формой у детей является папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), на долю которого приходится 70–99% всех случаев, в то время как фолликулярный рак (ФРЩЖ) встречается значительно реже [3]. Как правило, оба варианта демонстрируют более благоприятное течение по сравнению с аналогичными опухолями у взрослых, несмотря на более высокий процент регионарного и отдаленного метастазирования на момент постановки диагноза. Среди генетических изменений при ДРЩЖ выявляются соматические перестройки генов *RET/PTC*, онкогенные слияния *NTRK* и точечные мутации в *BRAF* [4–6].

Однако несмотря на часто распространенные формы заболевания, нередко сопровождающегося множественным поражением лимфатических узлов шеи, и высокий процент отдаленных метастазов (чаще в легкие — мелкоочаговой, микронодулярной формы, до 30% случаев), общий прогноз у таких детей остается хорошим, ожидаемая 10-летняя выживаемость при любой распространенности заболевания превышает 95–98% [7–10]. Смертность в России на 2021 год составила 0% [2]. Считается, что ДРЩЖ в детском возрасте возникает спорадически из-за соматических генетических изменений, которые приводят к онкогенезу, глав-

ным образом изменяя сигнальные пути, активируемые митоген-активируемой протеинкиназой и фосфоинозитол-3-киназой [11]. Ряд авторов отмечает более высокую чувствительность данной когорты пациентов к лечению радиоактивным йодом, что как правило должно приводить к полному терапевтическому ответу отдаленных метастазов после одного или нескольких курсов терапии радиоактивным йодом [9, 12, 13]. Таким образом, считается, что агрессивные случаи ДРЩЖ у детей, которые требуют системной терапии, помимо стандартного применения радиоактивного йода и супрессивной гормональной терапии, выявляются редко.

Клинические рекомендации по диагностике, ведению и оценке клинического риска рецидива ДРЩЖ в педиатрической популяции были основаны на клинических руководствах для взрослых. Недостаток информации об эффективности терапии у детей требует выделения специфических групп пациентов и углубленного анализа отдаленных результатов лечения и наблюдения. Актуальными вопросами остаются: определение оптимального объема хирургического лечения, показания и расчет активности ^{131}I , сроки проведения РИТ, а также уточнение критериев РИР, которые по-прежнему четко не определены, периодичность динамического наблюдения и обоснование целесообразности системной терапии у пациентов с длительно стабилизированным течением болезни [14].

Многие международные гайдлайны рекомендуют проведение адъювантной РИТ ^{131}I при высокой и, избирательно, в промежуточной послеоперационной группе риска рецидива ДРЩЖ с целью аблации остаточной тиреоидной ткани, а также для выявления и лечения отдаленных метастазов. Терапевтические цели данного лечения заключаются в достижении биохимической ремиссии (неопределяемого уровня тиреоглобулина (ТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) в крови), а также структурной ремиссии (отсутствия визуализируемых очагов опухоли) [14]. Стандартно, с целью лечебного воздействия на очаги, захватывающие ^{131}I , могут

проводиться повторные курсы РИТ с интервалами 3–12 месяцев, до полного исчезновения очагов накопления ^{131}I и достижения неопределяемого или стабильно-низкого уровня ТГ в сыворотке крови.

По данным разных авторов в 10–30% случаев ДРЩЖ в педиатрической группе, получавших терапию ^{131}I , демонстрируются неполный терапевтический эффект РИТ, что позволяет отнести их к категории РЙР пациентов [14, 15]. Молекулярные механизмы резистентности к РИТ связаны с генетическими и эпигенетическими изменениями, нарушающими работу натрий-йодидного симпортера (НИС, кодируется геном *SLC5A5*), вероятно, включая: снижение/потерю экспрессии НИС, аномальный посттрансляционный процессинг, нарушение внутриклеточного транспорта.

Благодаря достижениям в области молекулярной генетики и таргетной терапии появились новые возможности для пациентов с резистентным к РИТ раком щитовидной железы. Пациентам с ДРЩЖ с наличием йод-негативных метастазов, которым невозможно провести хирургическое лечение, может быть назначена таргетная терапия препаратами из группы тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ). Говоря о молекулярно-генетическом ландшафте опухолей, в серии исследований de Sousa и соавт., генетические альтерации были выявлены в 85% случаев ДРЩЖ у детей [16]. Наиболее частыми были мутации *RET*, *NTRK1*, *NTRK3*, реже — *ALK*, *MET*. В отличие от взрослых, *BRAF*-мутация встречается реже [16, 17]. До сих пор неоднозначным является вопрос о том, является ли наличие мутации в гене *DICER1* предиктором развития РЩЖ у детей. По некоторым данным, при фолликулярных опухолях данная мутация наиболее распространена [18, 19], но также встречается с определенной частотой в ПРЩЖ, низкодифференцированных карциномах [20, 21] и доброкачественных новообразованиях [20].

Препаратами, зарегистрированными в России для лечения прогрессирующего, распространенного ДРЩЖ резистентного к РИТ у взрослых пациентов, являются Сорафениб и Ленватиниб.

Сорафениб является первым одобренным в мире ТКИ, на основании исследования DECISION, для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим РЙР ДРЩЖ. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании 3 фазы было показано увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе Сорафениба почти в 2 раза по сравнению с плацебо [22]. Сорафениб подавляет на молекулярном уровне активность *BRAF* и *CRAF*, что ведет к снижению сигнальной активности по каскаду *MAPK* (*RAF*–*MEK*–*ERK*). Он также ингибирует рецепторы *VEGFR-1/2/3*, *PDGFR- β* , *c-KIT* и в меньшей степени — *RET*, воздействуя как на пролиферацию, так и на ангиогенез опухоли.

Ленватиниб — это селективный ингибитор рецепторных тирозинкиназ, действующий на множественные мишени (*VEGFR-1–3*, *FGFR-1–4*, *PDGFR- α* , *c-KIT* и неселективно *RET*), что также обуславливает противоопухолевую и антиангиогенную активность. Препарат одобрен FDA для лечения взрослых с местнораспространенным или метастатическим, прогрессирующим РЙР ДРЩЖ. В 2018 г. впервые опублико-

вано наблюдение успешного лечения Ленватинибом 3 детей с РЙР ДРЩЖ и метастатическим поражением легких. У двоих из трех пациентов отмечалась стабилизация заболевания через 23 месяца и 11 месяцев после начала терапии соответственно. В третьем случае было обнаружено слияние гена *NTRK* и пациент был переведен на терапию *NTRK*-ингибитором [23]. Ленватиниб также продемонстрировал эффективность у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии другим ингибиторами тирозинкиназ, возможно, потому что ингибировал сразу нескольких путей, участвующих в ангиогенезе и опухолевой пролиферации. Таким образом, применение Ленватиниба можно рассматривать в качестве опции лечения педиатрических пациентов с прогрессирующим РЙР ДРЩЖ.

Доказательная база в отношении способности Сорафениба и Ленватиниба усиливать захват ^{131}I остается ограниченной, и в настоящее время такие эффекты не подтверждены.

Учитывая гетерогенную мутационную характеристику ДРЩЖ у педиатрических пациентов, при прогрессирующем течении заболевания возможно рассмотреть и опухоль-специфичную, агностическую таргетную терапию при верифицированных мутациях (например, *NTRK*, *RET*, *BRAF*, *MEK*): вемурафениб/дабрафениб [24], селуметиниб [25], ларотректиниб [26], энтректиниб [27], селперкантиниб [28], пралсетиниб [29].

Агностическая терапия в онкологии — это подход к лечению рака, при котором выбор терапии определяется не локализацией опухоли, а наличием определенных мутаций в опухолевых клетках.

Ларотректиниб является ингибитором тропомиозинкиназ с ингибированием *RAF*–*MEK*–*ERK* или *PI3K*–*AKT* сигнальных путей, показал единичных клинических случаях высокую эффективность.

Селуметиниб (ингибитор *MAPK*-киназы *MEK 1, 2*) восстанавливает чувствительность к РИТ у пациентов, у которых раннее опухоль не поглощала ^{131}I . Предварительное лечение Селуметинибом увеличивало захват йода у 12 из 20 пациентов (у 4 из 9 пациентов с мутациями *BRAF* и у 5 из 5 пациентов с мутациями *NRAS*) [25].

Вемурафениб (ингибитор *BRAF*) применялся у 17 взрослых пациентов с РЙР ДРЩЖ. Частичный ответ наблюдался у 47% пациентов, стабилизация заболевания — более чем у 50% [24]. Полный перечень препаратов, используемых для таргетной терапии ДРЩЖ в детском возрасте, перечислены в таблице 1.

Исходя из вышеописанных данных, ТКИ способны приводить к достижению клинического эффекта и рентгенологического ответа опухоли на терапию, а также «редифференцировать» опухоль, потенциально восстанавливая/улучшая способность накапливать ^{131}I . Однако требуется больше исследований для оценки эффективности и безопасности применения ТКИ у детей, а также анализ отдаленных результатов лечения. Так как системная терапия ассоциирована с риском развития различных нежелательных явлений, ее применение не должно рассматриваться у пациентов с резистентностью к РИТ, но стабильным, или медленно-прогрессирующим течением заболевания.

Таблица 1. Агностическая таргетная терапия ДРЩЖ в мировой практике, включая детскую группу

Исследование	Препарат	Точка приложения	Кол-во детей в исследовании	% ответа на терапию	Показания к применению, возраст
Steven GW и др., 2022 [29]	Ларотректиниб	<i>NTRK 1; NTRK 3</i>	2	ПО — 1 ЧО — 1	при <i>NTRK</i> fusion-мутациях, для детей с 1 месяца
Desai AV и др., 2022 [27]	Энтректиниб	<i>ROS1 fusion NTRK 1/2/3 ALK fusion</i>	43 (26 были доступны для оценки исходов)	ПО — 7 (26,9%) ЧО — 8 (30,8%) С — 7 (26,9%) П — 2 (7,7%)	при <i>NTRK</i> fusion-мутациях, для детей с 12 лет
Wirth LJ и др., 2020 [28]	Селперкантиниб	<i>RET</i>	162 (общая выборка, включая детей)	ПО — 16 (10%) ЧО — 101 (62,3%) С — 38 (23,5%) П — 3 (1,9%)	при <i>RET</i> fusion-мутациях, для детей с 12 лет
Vivek Subbiah и др., 2021 [29]	Пралсетиниб	<i>RET</i>	N (единичные случаи применения у детей)	Ответ на терапию получен у 56 — 91% пациентов	при <i>RET</i> fusion-мутациях, для детей с 12 лет
Mahajan P и др., 2018 [23]	Ленватиниб	<i>VEGFR-1–3, FGFR-1–4, PDGFR-α, c-KIT, RET</i>	3	ЧО — 2 С — 1	для детей с 18 лет
Alan L. Ho и др., 2013 [25]	Селуметиниб	<i>BRAFV600, NRAS</i>	8*	ЧО — 5 С — 3	для детей с 2-х лет
Mark W Kiera и др. [30]	Дабрафениб	<i>BRAF V600E</i>	27	ЧО — 14 П — 10 С — 1	при <i>BRAF</i> мутации, для детей с 6 лет

*Прошедшие комбинированное лечение (таргетная терапия + радиойодтерапия в контексте редифференцировки опухоли)

ПО — полный ответ

ЧО — частичный ответ

С — стабилизация

П — прогрессирование

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты динамического наблюдения и персонализировать подходы к ведению пациентов с резистентным к радиойодтерапии ДРЩЖ после комбинированного лечения в педиатрической группе на базе одного центра — на базе одного центра — ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы медицинские данные 278 пациентов младше 18 лет с ДРЩЖ, перенесших хирургическое лечение в период с 2008 по 2022 гг. и получивших один или несколько курсов РЙТ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России с декабря 2015 по март 2024 гг.

Всем пациентам была выполнена тиреоидэктомия с различным объемом удаления лимфатических узлов шеи. В послеоперационном периоде пациенты получали супрессивную терапию левотироксином натрия (ЛТ4) с контролем уровня ТТГ и свободного Т4 (свТ4) (целевой уровень ТТГ < 0,1 мМЕ/л, свТ4 в пределах референсного интервала лаборатории).

Во всех случаях метастазы в легкие были подтверждены клинически на основании сцинтиграфии всего тела и данных компьютерной томографии, с морфологической верификацией очагов в двух случаях.

Стадирование по системе pTNM основывалось на 8-м издании классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC 8th edition) [31].

Патоморфологический диагноз соответствовал 4-му изданию классификации ВОЗ [32].

Определение резистентности к радиойодтерапии проводилось по следующим критериям:

- отсутствие накопления ¹³¹I в опухолевых очагах вне ложа щитовидной железы (в т.ч. при сохранении накопления ¹³¹I в других очагах) по данным сцинтиграфии всего тела после РЙТ;
- утрата способности опухолевой ткани накапливать ¹³¹I (при исключении использования йод-содержащих контрастных веществ) после ранее подтвержденного захвата ¹³¹I;
- прогрессирование метастатического заболевания по критериям RECIST 1.1. [33] в течение ≤ 12 месяцев после РЙТ, несмотря на значительное накопление изотопа;
- биохимические признаки рецидива (повышение уровня ТГ и/или АТ к ТГ) после одного или нескольких курсов РЙТ;

- сохранение метастатических очагов при суммарной активности ^{131}I $>22,2$ ГБк (600 мКи) за все курсы РИТ.

Обследования, включая лабораторные (ТТГ, свТ4, ТГ, АТ к ТГ) и инструментальные методы (УЗИ ложа щитовидной железы и лимфатических узлов шеи, КТ органов грудной клетки; по показаниям — диагностическая сцинтиграфия всего тела (дСВТ) с ^{123}I или ^{131}I , ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой), выполнялись каждые 3–6 месяцев.

В ходе анализа данных пациенты дополнительно были разделены на 2 клинические группы: с ^{131}I -позитивными отдаленными метастазами и ^{131}I -негативными, при этом критерием включения в последнюю группу было отсутствие накопления ^{131}I на посттерапевтических диагностических снимках после однократно проведенной радиойодтерапии, при наличии клинических данных за отдаленное метастазирование

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием языка программирования Python (v. 3.11) и программного пакета Statistica v.13 (TIBCO Inc., США). Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, 1-м и 3-м квартилями в виде Me [Q1; Q3], качественных показателей — абсолютными и относительными частотами в виде n (%). Сравнение трех независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, а качественных — при помощи критерия Фримена-Холтона. Был проведен корреляционный анализ при помощи критерия Фримена-Холтона и post-hoc анализа. Анализ выживаемости был выполнен с помощью логарифмического рангового теста и построения графиков Каплана-Мейера. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение двух

независимых групп для качественных признаков выполнялось с помощью критерия Фримена-Холтона и точного двустороннего критерия Фишера, в случае бинарных признаков. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости. Рассчитанные уровни значимости в диапазоне от критического до 0,05 описаны в качестве индикаторов статистической тенденции.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; выписка из протокола №19 заседания локального этического комитета от 3.10.2025г. Заключение: научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 39 пациентов (что составило 14% от всех пролеченных больных) относились к группе высокого послеоперационного риска рецидива (согласно ATA 2015) и получили от 1 до 15 курсов РИТ. Суммарная активность введенного ^{131}I варьировала от 2,32 до 42,8 ГБк. После проведенного курса РИТ всем пациентам выполнялась посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела (птСВТ) и ОФЭКТ/КТ, а опухоли классифицировались как резистентные к РИТ согласно указанным критериям. Полная характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика исследуемой группы пациентов, наблюдавшихся в период с 2015 по 2024 гг.

№	Возраст на момент диагноза	Пол	Объем операции	Кол-во РИТ	Суммарная активность, ГБк	Гистологический тип ПРЩЖ	pTNM	Локализация метастазов
1	16	м	ТЭ+БЛАЭ1+ЦЛАЭ	3	10,3	классический	T4aN1bM1	легкие, л/у
2	17	м	ТЭ+БЛАЭ1+ЦЛАЭ	5	23,2	фолликулярный вариант	T2N1aM1	легкие, л/у
3	12	ж	ТЭ+БЛАЭ1	7	42,8	классический	T3bN1bM1	легкие
4	10	м	ТЭ+БЛАЭ1	5	22,5	фолликулярный вариант	T3bN1bM1	легкие
5	13	м	ТЭ+БЛАЭ1	2	6,2	диффузно-склерозирующий	T3bN1bM1	легкие
6	5	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	3	5,07	классический + фолликулярный варианты	T4aN1bM1	легкие
7	6	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	3	9,75	фолликулярный вариант	T4aN1bM1	легкие
8	10	ж	ТЭ+ЦЛАЭ	3	12,4	широкоинвазивный, светлоклеточный	T3bN1aM1	легкие
9	7	м	ТЭ+БЛАЭ1+ЦЛАЭ+СЛАЭ	3	14,68	классический	T4aN1bM1	легкие

Продолжение таблицы 2

№	Возраст на момент диагноза	Пол	Объем операции	Кол-во РИТ	Суммарная активность, ГБк	Гистологический тип ПРЩЖ	pTNM	Локализация метастазов
10	16	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ1	2	6,5	фолликулярный вариант	T2N1aM1	легкие
11	14	ж	ТЭ	2	7,5	фолликулярный вариант	T2N0M1	легкие
12	14	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ1	3	14	классический	T3bN1aM1	легкие
13	13	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	2	8,9	классический	T3bN1bM1	легкие, л/у
14	8	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	15	35,5	фолликулярный вариант	T4aN1bM1	легкие
15	11	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	11	30	классический	T4aN1bM1	легкие
16	7	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	15	33,3	фолликулярный вариант	T3bN1bM1	легкие
17	14	ж	ТЭ	1	4,4	классический	T2NxM1	легкие
18	10	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	4	20,2	классический	T4bN1bM1	легкие
19	11	м	ТЭ+БЛАЭ1	6	29,18	классический	T3bN1bM1	легкие
20	9	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	2	9,2	классический	T3bN1bM1	легкие
21	6	м	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	2	2,32	классический	T3aN1bM1	легкие
22	15	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2+СЛАЭ	1	5,58	классический	T4aN1bN1	легкие
23	13	ж	ТЭ+ЦЛАЭ	2	9,28	фолликулярный вариант	T3bN1aM1	легкие
24	11	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	1	3,5	классический	T1bN1bM1	легкие
25	12	м	ТЭ+БЛАЭ2	2	9,6	классический	T2(m)N1bM1	легкие, л/у
26	11	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	4	19,62	фолликулярный вариант	T2N1bM1	легкие
27	9	м	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	1	1,91	фолликулярный вариант	T1bN1bM1	легкие
28	6	м	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	5	13,4	классический	T3b(m)N1bM1	легкие
29	12	м	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	2	6,2	классический	T1b(m)N1bM1	легкие
30	16	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	3	15,72	классический	T1b(m)N1bM1	легкие, печень
31	17	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ1	1	4,2	классический	T2N1bM1	легкие
32	15	ж	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	4	19,2	классический	pT4aN1bM1	легкие
33	5	ж	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	3	5,17	классический	T2N1bM1	легкие
34	16	м	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	2	9,43	высококлеточный	T1bN1bcM1	легкие
35	17	м	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	2	9,13	фолликулярный вариант	T1bN1bM1	легкие
36	8	м	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	3	6,35	классический	T3bN1bM1	легкие
37	7	м	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	2	6,5	классический	T3b(m)N1bM1	легкие
38	8	м	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	2	3,77	фолликулярный вариант	T4aN1bM0	R2
39	12	ж	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	1	3,74	фолликулярный вариант	T4bN1bM1	легкие, R2

ТЭ — тиреоидэктомия

ЦЛАЭ — центральная лимфаденэктомия

БЛАЭ — боковая лимфаденэктомия (БЛАЭ1 — с одной стороны; БЛАЭ2 — с двух сторон)

СЛАЭ — селективная лимфаденэктомия (повторная)

R2 — остаточная опухоль (не радикальная операция)

л/у — лимфатические узлы

Длительность наблюдения составила 48 месяцев [21,5; 62,0] (4,0 года [1,79; 5,17]).

В структуре 39 пациентов: 16 мальчиков, 23 девочки, Ме [Q1; Q3] — 11 [8, 14]. Из них у 4 пациентов (10%) со временем была достигнута полная биохимическая и структурная ремиссия, у 29 пациентов (74%) — стабилизация, и 6 пациентов (15%) прогрессировали. В одном случае из шести наблюдалось агрессивное течение ДРЩЖ у пациентки 8 лет (с положительной мутацией *BRAF V600E*) — в виде рентгенологического прогрессирования и роста уровня ТГ. Несмотря на высокодозную РИТ, отмечался непрерывный рост метастатических очагов в легких, что послужило основанием для назначения Ленватиниба. На фоне терапии был достигнут частичный ответ, сохраняющийся все время наблюдения. Выживаемость без прогрессирования составила 85% при общей

5-летней выживаемости 100%. Медиана безрецидивной выживаемости составила 54 месяца.

Медиана наблюдения за пациентами до прогрессирования составила 29,5 месяца, что акцентирует внимание на целесообразности активного наблюдения в течение первых 2–3 лет с момента постановки диагноза. По истечении данного периода наблюдения большинство пациентов оставались стабильными и демонстрировали благоприятный ответ на лечение. По истечении медианы в 58 месяцев наблюдения повторных случаев прогрессирования и/или рецидива не наблюдалось в нашей выборке, что позволяет сделать вывод о возможности снижения интенсивности динамического наблюдения пациентов педиатрической группы спустя 4–5 лет (рис. 1). Взаимосвязь исходов заболевания и средней продолжительности наблюдения указана в таблице 3.

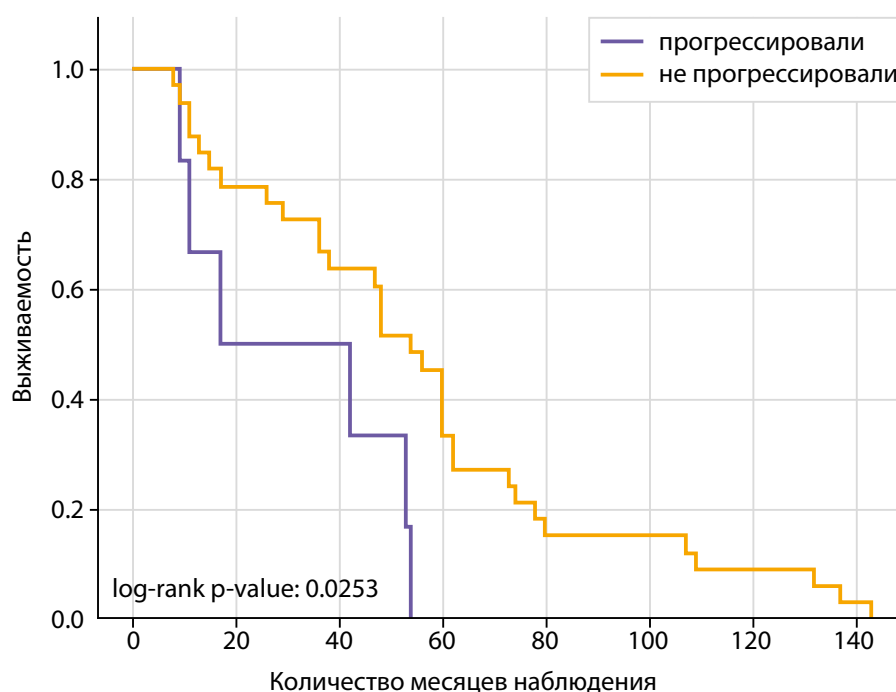


Рисунок 1. График сравнения продолжительности наблюдения пациентов в группах без прогрессирования и с прогрессированием заболевания.

Таблица 3. Взаимосвязь исходов заболевания (прогрессирование/стабилизация/ремиссия) и средней продолжительности наблюдения пациентов, с коррекцией на пол и возраст

Признак		Стабилизация		Ремиссия		Прогрессирование		p
		N	Me [Q1; Q3]/ n (%)	N	Me [Q1; Q3]/ n (%)	N	Me [Q1; Q3]/ n (%)	
Пол	М	29	13 (45%)	4	0 (0%)	6	2 (33%)	0,271 ¹
	Ж		16 (55%)		4 (100%)		4 (67%)	
Возраст 1	младше 14 лет	29	22 (76%)	4	1 (25%)	6	2 (33%)	0,033 ¹
	14 лет и старше		7 (24%)		3 (75%)		4 (66%)	
Возраст 2	младше 8 лет	29	5 (17%)	4	1 (25%)	6	2 (33%)	0,102 ¹
	от 8 до 14 лет		17 (59%)		0 (0%)		2 (33%)	
	14 лет и старше		7 (24%)		3 (75%)		2 (33%)	
Продолжительность наблюдения (месяцы)		29	48 [26; 73]	4	58 [52; 65]	6	29,5 [12,5; 50,3]	0,168 ²

¹ — критерий Фримена-Холтона

² — критерий Краскела-Уоллиса

Поправка Бонферрони: $p_0=0,05/4=0,0125$

Пациенты с прогрессированием и стабилизацией/ремиссией не различались по возрасту и полу. Размер первичной опухоли, количество и величина метастазов, гистологический тип, стадия TNM и суммарная активность ^{131}I не влияли на исход заболевания.

Тиреоглобулин как высокочувствительный онкомаркер в нашем исследовании достоверно коррелировал с исходом заболевания (уровень стимулированного ТГ колебался от 4,59 до 21310 нг/мл):

- рост ТГ был значимым маркером прогрессирования ($p=0,020$);
- снижение ТГ положительно коррелировало с выживаемостью без прогрессирования ($p=0,002$) (табл. 4).

В процессе наблюдения у 29 пациентов уровень ТГ оставался стабильно повышенными без значимой тенденции к росту, по данным дСВТ накопления ^{131}I в ранее выявленных очагах не отмечалось, отсутствовала отрицательная динамика в плане увеличения их размеров по данным КТ (табл. 5).

Изменения уровня АТ к ТГ на нашей выборке пациентов не коррелировали с исходом заболевания. Всего в исследовании было 11 пациентов с повышенным уровнем АТ к ТГ, исходно от 3-кратного до 75-кратного повышения относительно верхней границы референсного интервала. У 6 пациентов АТ к ТГ снизились в процессе

динамического наблюдения, но полностью нормализовались лишь у 3 из них. Был отмечен рост уровня АТ к ТГ у 4 пациентов максимально до 566-кратного превышения относительно верхней границы референсного интервала. У одного пациента на протяжении 53 месяцев сохранялся стабильно 3-кратно повышенный уровень АТ к ТГ.

Были выявлены различия между пациентами в части накопления ^{131}I метастатическими очагами: в одной группе отмечались признаки ^{131}I -позитивной рефрактерности, при которой очаги накапливали ^{131}I , но структурно не уменьшались. В этой подгруппе РИТ была эффективнее (чаще наступала стабилизация/ремиссия), чем в исходно ^{131}I -негативной группе ($p<0,001$) (табл. 6). Текущие данные дают основания для постановки гипотезы о необходимости выделения дополнительной группы «с неполным ответом на РИТ», ввиду наличия слабopоложительного ответа на РИТ. В других случаях метастазы были ^{131}I -негативными уже после первого курса, с сохранением структурных изменений по данным КТ в дальнейшем, и высоким уровнем ТГ.

В однофакторном анализе частота достижения ремиссии у пациентов с ^{131}I -позитивными метастазами оказалась выше: ремиссия была достигнута у 17,4% пациентов данной группы, тогда как в ^{131}I -негативной группе

Таблица 4. Взаимосвязь уровня ТГ (повышение/снижение/стабилизация) и исходов заболевания (прогрессирование/стабилизация/ремиссия)

Признак		Снижение		Без изменений		Увеличение		p
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Прогрессирование	да	23	0 (0%)	14	4 (28,6%)	2	2 (100%)	p₁₋₂=0,016²
	нет		23 (100%)		10 (71,4%)		0 (0%)	
Стабилизация		23	19 (82,6%)	10	10 (100%)	0	-	p ₁₋₂ =0,289 ²
Ремиссия			4 (17,4%)		0 (0%)		-	
Прогрессирование		23	0 (0%)	14	4 (29%)	2	2 (100%)	p₁₋₂=0,040¹
Стабилизация			19 (83%)		10 (71%)		0 (0%)	
Ремиссия			4 (17%)		0 (0%)		0 (0%)	

¹ — критерий Фримена-Холтона

² — ТКФ (Точный критерий Фишера)

Таблица 5. Взаимосвязь уровня ТГ (повышение/снижение/стабилизация) и исходов заболевания (прогрессирование/стабилизация/ремиссия)

Признак		Снижение		Без изменений		Увеличение		p, критерий Фримена-Холтона
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Прогрессирование заболевания	да	5	0 (0%)	32	4 (12,5%)	2	2 (100%)	p ₁₋₂ =0,820 ²
	нет		5 (100%)		28 (87,5%)		0 (0%)	
Стабилизация		5	5 (100%)	28	24 (85,7%)	0	-	p ₁₋₂ =0,744 ²
Ремиссия			0 (0%)		4 (14,3%)		-	
Прогрессирование		5	0 (0%)	32	4 (13%)	2	2 (100%)	p ₁₋₂ =0,907 ¹
Стабилизация			5 (100%)		24 (74%)		0 (0%)	
Ремиссия			0 (0%)		4 (13%)		0 (0%)	

¹ — критерий Фримена-Холтона

² — ТКФ (точный критерий Фишера)

Таблица 6. Сравнение ^{131}I -позитивных и ^{131}I -негативных групп пациентов

Признак		^{131}I -позитивные		^{131}I -негативные		p
		N	Me [Q1; Q3]/ n (%)	N	Me [Q1; Q3]/ n (%)	
Суммарная активность ^{131}I		23	14,7 [9,5; 22,9]	16	6,2 [4,1; 9,2]	<0,001 ¹
Исход заболевания	Стабилизация	23	17 (73,9%)	16	12 (75%)	0,134 ³
	Ремиссия		4 (17,4%)		0 (0%)	
	Прогрессирование		2 (8,7%)		4 (25%)	
Исход: стабилизация		23	17 (73,9%)	16	12 (75%)	0,946 ²
Исход: ремиссия		23	4 (17,4%)	16	0 (0%)	0,478 ²
Исход: прогрессирование		23	2 (8,7%)	16	4 (25%)	0,295 ²
Первый стимулированный ТГ до РЙТ		23	11,0 [0,4; 67,7] Min: 0 Max: >5000	16	6,4 [1,0; 21,1] Min: 0 Max: 347	0,577 ¹
Изменение ТГ	Снижение	23	17 (73,9%)	16	6 (37,5%)	0,579 ³
	Без изменений		5 (21,7%)		9 (56,2%)	
	Повышение		1 (4,3%)		1 (6,3%)	

¹ — критерий Манна-Уитни² — точный двусторонний критерий Фишера³ — критерий Фримена-ХолтонаПоправка Бонферрони: $p_0=0,05/7=0,007$

ремиссия не была зарегистрирована ни у одного пациента. Тем не менее данное различие не достигло статистической значимости ($p=0,478$), что может быть связано с ограниченным объемом выборки.

При этом клинически прогрессирование заболевания также наблюдалось реже в ^{131}I -позитивной группе — 8,7% против 25% во второй группе ($p=0,295$), без достижения статистической значимости, ввиду ограничения размера выборки.

Помимо различий в клинических исходах, между группами наблюдались выраженные отличия по параметрам, отражающим интенсивность лечения. Так, суммарная активность ^{131}I , примененная в ходе терапии, была значительно выше в ^{131}I -позитивной группе: медиана составила 14,7 Гбк [9,5; 22,9] против 6,2 Гбк [4,1; 9,2] во второй группе ($p<0,001$), что объясняется фактом накопления ^{131}I в очагах, оправдывающим повторную терапию. Динамика уровня ТГ, являющегося маркером остаточной или рецидивной опухолевой ткани, также демонстрировала определенные тенденции. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p=0,579$), снижение или отсутствие роста, ТГ чаще отмечались в ^{131}I -позитивной группе: у 73,9% пациентов зафиксировано снижение, у 21,7% — стабилизация уровня, тогда как в ^{131}I -негативной группе пациентов эти показатели составили 37,5% и 56,2% соответственно.

Дополнительно можно отметить, что уровень ТГ после первой РЙТ также не отличался статистически значимо между группами ($p=0,577$), однако максимальные значения в ^{131}I -позитивной группе достигали 21 310 нг/мл, в то время как в ^{131}I -негативной лишь 347 нг/мл, что может быть связано с различной степенью дифференцировки опухоли, отражающейся на способности экспрессировать тиреоидные факторы, включая тиреоидспецифичные белки.

Для упрощения классификации в клинической практике мы разделили пациентов на подгруппы по динамике ответа на лечение и предлагаем следующую систему, учитывающую как начальный характер накопления ^{131}I , так и динамику ответа на терапию. Эта система может служить основой для стратификации риска и выбора дальнейшей тактики лечения и наблюдения (рис. 2).

Предложенная классификация пациентов с РЙР ДРЩЖ, разделяющая их на группы по ответу на терапию, была клинически обоснована, но, вероятно, из-за небольшого объема выборки не получила статистически значимых различий. Полученные данные о более агрессивном течении заболевания с ^{131}I -негативными метастазами коррелируют с данными международных исследований, что обосновывает их выделение в отдельную подгруппу [34–40]. Между исследуемыми группами были выявлены важные различия, отражающие различную клиническую динамику и ответ на терапию. Так, распределение исходов заболевания достоверно различалось между ^{131}I -позитивной и ^{131}I -негативной группами ($p=0,003$), учитывая, что основные различия приходились на ремиссию и прогрессирование заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным показанием к проведению РЙТ у детей являются лечение отдаленных метастазов ДРЩЖ, а также — при определяемом уровне ТГ и/или АТ к ТГ — абляция остаточной ткани щитовидной железы после хирургического лечения с диагностической и лечебной целью. Абляция ^{131}I остаточной, нормальной, тиреоидной ткани может способствовать ранней диагностике рецидива (на основании динамического определения уровня ТГ и АТ к ТГ в сыворотке крови и выполнения диагностической скintiграфии всего тела с радиоiodом). При

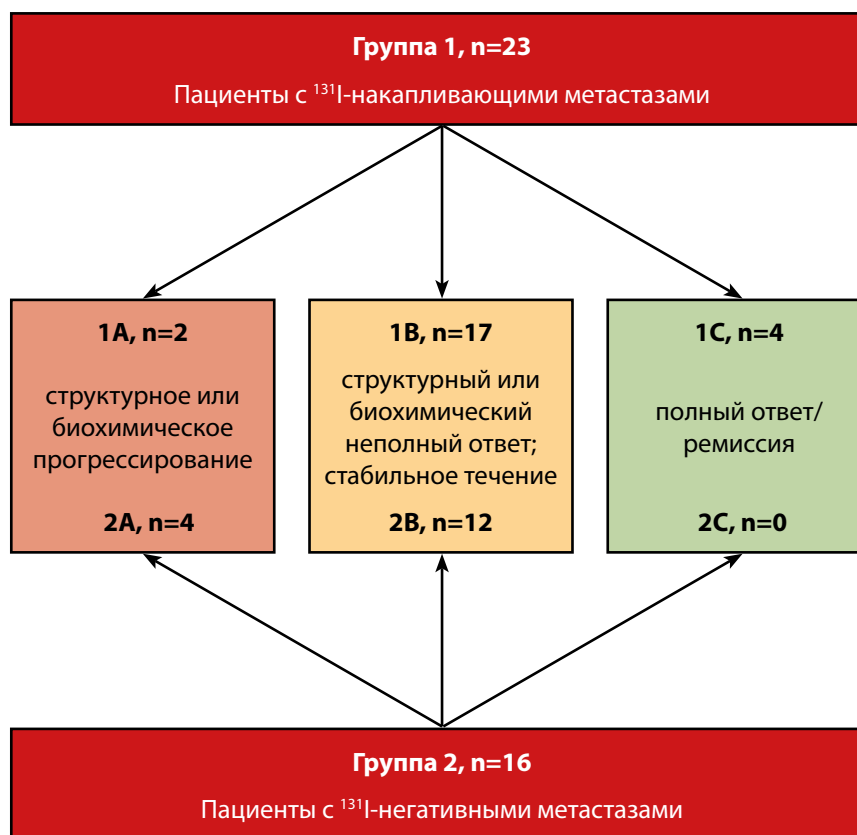


Рисунок 2. Классификация пациентов высокой группы риска на основании динамической стратификации, после комбинированного лечения.

Группа 1 — пациенты с накоплением ^{131}I в метастатических очагах (^{131}I -позитивные); Группа 2 — пациенты без накопления ^{131}I в метастатических очагах (^{131}I -негативные); A, B, C (дополнительные индексы, присваиваемые каждой группе) — динамические показатели структурного и/или биохимического ответа

выявлении йод-накапливающих очагов опухоли большинство экспертов рекомендует проведение повторных курсов радиойодтерапии до полного отсутствия накопления ^{131}I в очагах, их структурной элиминации, а также достижения неопределяемого уровня ТГ и/или АТ к ТГ. В случае ^{131}I -негативных метастазов ДРЩЖ и невозможности проведения хирургического лечения, при выявлении прогрессирования заболевания в виде увеличения имеющихся очагов и/или появлении новых очагов может рассматриваться лекарственная терапия ТКИ. Объективную оценку ответа на лечение опухолевых очагов, как правило, проводят в процессе наблюдения согласно международной системе RECIST 1.1.

Определение тактики лечения должно осуществляться в специализированных центрах по решению консилиума мультидисциплинарной командой специалистов, имеющих опыт ведения данной категории больных.

В рамках настоящего исследования дети и подростки, у которых после одного или нескольких курсов РИТ отсутствовали признаки патологического накопления ^{131}I по данным ПТСВТ, но имелись лабораторные (повышение уровней ТГ и/или АТ к ТГ) и структурные (визуализируемые очаговые образования) признаки рецидива, были отнесены к категории резистентных к РИТ, без морфологической верификации очагов ввиду инвазивности процедуры и тяжести ее выполнения в большинстве случаев.

Было отмечено, что пациенты с ^{131}I -позитивными метастазами, которые в дальнейшем не достигли ремиссии и были классифицированы как РИР, получили большую

суммарную активность ^{131}I . В нескольких крупных исследованиях РИТ повышала риск вторичной онкологии на 50–60% в группе пациентов молодого возраста, хотя абсолютный риск данных событий остается низким [41, 42]. При 20-летнем наблюдении 1 из 150 пациентов может приобрести вторичную опухолевую трансформацию органов риска. Вероятно, с течением лет процент вторичной малигнизации может увеличиться [41]. Несмотря на высокую кумулятивную активность, по данным зарубежных исследователей, полный ответ на терапию (не определяемый уровень ТГ и АТ к ТГ, отсутствие структурных изменений) будет наблюдаться лишь у части детей с распространенными формами заболевания (до 22%), при этом общий прогноз остается также благоприятным [43]. При отсутствии признаков быстрого прогрессирования метастатические очаги могут рассматриваться как хроническое состояние, не требующее активного повторного лечения.

В данный момент алгоритм наблюдения пациентов детской возрастной группы, которым проведено комбинированное лечение по поводу ДРЩЖ, в своей сущности не отличается от такового у взрослых. Также и критерии резистентности к РИТ у детей заимствованы из рекомендаций по лечению ДРЩЖ у взрослых.

Учитывая различную, чаще меньшую, чем у взрослых, активность ^{131}I , используемую как с абляционной, так и с терапевтической целью, критерий суммарной терапевтической активности ^{131}I должен быть пересмотрен в сторону уменьшения в детской когорте. При

биохимическом рецидиве ДРЩЖ пациентам рекомендовано динамическое наблюдение с оценкой уровней ТГ и АТ к ТГ и времени их удвоения. При выявлении структурного рецидива на шее возможно проведение хирургического вмешательства при наличии показаний (отсутствии отдаленных метастазов/рисках инвазии органов шеи). В случае отдаленного метастазирования рекомендовано рассмотрение морфологической верификации выявленных образований с целью определения дальнейшей тактики, которая может заключаться в продолжении динамического наблюдения, назначении РИТ или таргетной терапии. Распространение заболевания может быть косвенно подтверждено клинически, с учетом лабораторных маркеров, структурных (рентгенологических) характеристик образований, а также на основании накопления ^{18}F -ФДГ при ПЭТ/КТ.

При внедрении предложенной классификации тактики ведения пациентов в группах будет различаться.

Группа 1 (^{131}I -позитивные метастазы):

- акцент на определение терапевтических дозировок ^{131}I и оптимальных сроков повторной РИТ, что связано с более высокой суммарной дозой ^{131}I и увеличенным риском побочных эффектов;
- потенциал применения стратегии редифференцировки опухоли в ходе последующих курсов РИТ при недостаточном терапевтическом эффекте.

Группа 2 (^{131}I -негативные метастазы):

- приоритет в проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, своевременном молекулярно-генетическом тестировании, морфологической верификации очагов, пролонгированном активном наблюдении.

Ограничения настоящего исследования:

- относительно малая выборка пациентов;
- генетическое тестирование, ПЭТ/КТ и морфологическая верификация отдаленных метастазов выполнены у ограниченного числа пациентов;
- недостаток данных о динамике некоторых параметров из-за прохождения этапов лечения и наблюдения в разных медицинских учреждениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные во многом подтверждают международные: ДРЩЖ в педиатрической группе пациентов отличают распространенные формы заболевания [28, 29, 41] с более частым регионарным и отдаленным метастазированием, но при этом высокой общей выживаемостью пациентов. По некоторым данным, 30-летняя выживаемость пациентов с ДРЩЖ достигает 99% [44, 45].

В настоящее время в ряде зарубежных работ демонстрируется, что РИР ДРЩЖ встречается у 1/3 детей с отдаленным метастазированием и более распространен в возрасте до 15 лет [15, 44], что может быть связано с доминированием онкогенных фьюжн-белков [45]. РИР ДРЩЖ у детей может иметь различное течение в зависимости от исходной способности метастазов накапливать радиоактивный йод (^{131}I -позитивные и ^{131}I -негативные). В большинстве случаев заболевание протекает без прогрессирования в течение многих лет. Принимая во внимание повышенный риск возникновения вторичной онкологии, в частности хронического или острого

миелобластного лейкоза и иных осложнений при повышении кумулятивной активности ^{131}I , а также благоприятный профиль болезнь-специфической и безрецидивной выживаемости в длительной перспективе, можно прийти к следующим выводам:

- пациенты с установленным РИР ДРЩЖ, при отсутствии подтвержденного структурного ответа на РИТ, не требуют проведения повторных курсов; в пользу рекомендации свидетельствуют данные исследования Cong Shi и соавт. [46];
- периодичность лабораторных и инструментальных обследований у пациентов с ДРЩЖ в большинстве случаев может быть увеличена с 3 до 6–12 месяцев;
- у пациентов с наличием отдаленных метастазов, при отсутствии торпидного течения заболевания/жизнеугрожающих состояний, можно увеличить сроки между курсами РИТ при наличии показаний к ее повторному проведению;
- активное наблюдение в течение 5 лет, с постепенным снижением частоты лабораторных и инструментальных исследований при стабилизации/ремиссии заболевания, или тенденции к ней; в пользу рекомендации свидетельствуют также данные исследования Seejore K. и соавт. [47];
- возможно рассмотреть изменение критериев резистентности к РИТ в детской возрастной группе, в частности в отношении кумулятивной активности ^{131}I 22 Гбк и прогрессирование опухолевого процесса на фоне проведения РИТ активностью ^{131}I 3,7 Гбк в сторону их уменьшения;
- длительность супрессивной терапии Л-Т4 после достижения стабилизации/ремиссии требует уточнения, так как нет убедительных данных о влиянии на исходы заболевания, в том числе в ходе наблюдения за пациентами, достигшими ремиссии/стабилизации в нашем исследовании.

На сегодняшний день, требуют обсуждения следующие аспекты ведения детей и подростков с ДРЩЖ: хирургическое лечение, терапия радиоактивным йодом (показания, активность ^{131}I), критерии резистентности к РИТ, периодичность и структура динамического наблюдения, назначение и коррекция терапии левотироксин-натрия, а также таргетная терапия (показания, режимы и продолжительность).

Важно учитывать, что дети — не просто «уменьшенные копии» взрослых, а особая группа пациентов с уникальными характеристиками опухоли, молекулярными профилями и генетическими особенностями. Изучение вопросов патогенеза и тактики ведения ДРЩЖ у детей, в том числе резистентных к РИТ, является актуальной современной проблемой.

На наш взгляд, существенным и необоснованным ограничением прогресса в изучении и совершенствовании тактики ведения РИР ДРЩЖ у детей является критерий включения в клинические исследования пациентов старше 18 лет. Во-первых, РИР ДРЩЖ, как показывает наш опыт, не такое уж редкое явление. Во-вторых, это блокирует возможность применения современных противоопухолевых препаратов в детской группе. В-третьих, терапевтический потенциал таргетных противоопухолевых препаратов, направленных на редифференцировку очагов опухоли и восстановление йод-накопительной

способности, в детской когорте РЙР ДРЩЖ является еще более актуальным, чем во взрослой когорте.

Необходимо проведение проспективных мультицентровых исследований и создание единого регистра РЙР ДРЩЖ у детей в РФ, направленных на выработку более четких алгоритмов диагностики, лечения и наблюдения РЙР рака щитовидной железы. Возможными направлениями для поиска причин распространенного течения заболевания может являться изучение клональной гетерогенности опухоли между ^{131}I -позитивными и ^{131}I -негативными очагами, а также использование омиксных технологий, включая воксельную дозиметрию и углубленный молекулярный анализ. Эти данные помогут в выборе тактики ведения пациентов и принятии клинических решений между наблюдением или более активным лечебным вмешательством.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания «Исследование фармакобезопасности тераностических радиофармацевтических лекарственных препаратов с использованием гибридной молекулярной визуализации в диагностике и лечении эндокринных и онкологических заболеваний в детской и взрослой возрастных группах». Регистрационный №ЕГИСУ НИОКТР 123021000041-6.

Вклад авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Детская онкология. Национальное руководство / под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012 [Detskaya onkologiya. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. MD Alieva, VG Polyakova, GL Mentkevicha, SA Mayakovo. M.: Izdatel'skaya gruppa RONC. Prakticheskaya medicina, 2012 (In Russ.)]
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shahzadovoj. Moskva: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIЦ radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (In Russ.)]
3. Wagunespack S, Wells S, Ross J, Bleyer A. Thyroid Cancer. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2006
4. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7:569–580
5. Alzahrani AS, Murugan AK, Qasem E, Alswailem M, Al-Hindi H, Shi Y. Single Point Mutations in Pediatric Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2017 Feb;27(2):189–196. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0339>
6. Prasad, M.L., Vyas, M., Horne, M.J., et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer*. 2016;122:1097–1107. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.29887>
7. Vassilopoulou-Sellin R, Goepfert H, Raney B, Schultz PN. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: clinical outcome and mortality after long-term follow-up. *Head Neck*. 1998;20(6):549–55. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0347\(199809\)20:6<549::aid-hed10>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0347(199809)20:6<549::aid-hed10>3.0.co;2-r)
8. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, McConahey WM. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery*. 1988;104(6):1157–66
9. Brink JS, van Heerden JA, McIver B, Salomao DR, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Zimmerman D, Hay ID. Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: long-term prognosis. *Surgery*. 2000;128(6):881–6; discussion 886–7. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2000.109728>
10. Prasad PK, Mahajan P, Hawkins DS, Mostoufi-Moab S, Venkatramani R. Management of pediatric differentiated thyroid cancer: An overview for the pediatric oncologist. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(6):e28141. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.28141>
11. Stosic A, Fuligni F, Anderson ND, et al. Diverse oncogenic fusions and distinct gene expression patterns define the genomic landscape of pediatric papillary thyroid carcinoma. *Cancer Research*. 2021;81(22):5625e37
12. Penko K, Livezey J, Fenton C, et al. BRAF mutations are uncommon in papillary thyroid cancer of young patients. *Thyroid*. 2005;15:320–325
13. Rosenbaum E, Hosler G, Zahurak M, Cohen Y, Sidransky D, Westra WH. Mutational activation of BRAF is not a major event in sporadic childhood papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2005;18(7):898–902. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800252>
14. Van Nostrand D. Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Time to Update the Classifications. *Thyroid*. 2018;28(9):1083–1093. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0048>
15. Tian T, Shuhui H., Hongyuan D., Mengfang Q., Bin L., Rui H., Radioactive Iodine-Refractory Pulmonary Metastases of Papillary Thyroid Cancer in Children, Adolescents, and Young Adults. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023. Vol. 108, Iss. 2. P. 306–314 doi:10.1210/clinem/dgac600
16. de Sousa MSA, Nunes IN, Christiano YP, Sisdelli L, Cerutti JM. Genetic alterations landscape in pediatric thyroid tumours and/or differentiated thyroid cancer: Systematic review. *Review Endocrinology Metabolism Disorders*. 2023
17. Christine EC, et al. Pediatric thyroid cancer: Recent developments. *Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;37(1):101715
18. Gallant J.N., Chen S.C., Ortega C.A., et al. Evaluation of the molecular landscape of pediatric thyroid nodules and use of a multigene genomic classifier in children. // *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1323–1327. doi:10.1001/jamaoncol.2022.1655
19. Hess JR, Newbern DK, Beebe KL, et al. High prevalence of gene fusions and copy number alterations in pediatric radiation therapy-induced papillary and follicular thyroid carcinomas. *Thyroid*. 2022;32(4):411e20
20. Wasserman JD, Sabbaghian N, Fahiminiya S, et al. DICER1 mutations are frequent in adolescent-onset papillary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(5):2009e15
21. Chernock RD, Rivera B, Borrelli N, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a distinct entity characterized by DICER1 mutations. *Modern Pathology*. 2020;33(7):1264e74
22. Marcia SB, Christopher N, Barbara J, Rossella E, Salvatore S, Lars B. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. *Lancet*. 2014;26(384(9940):319–28
23. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, et al. Response to Lenvatinib in Children with Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2018;28(11):1450–1454
24. Dadu R, Shah K, Busaidy NL, et al. Efficacy and tolerability of vemurafenib in patients with BRAF (V600E)-positive papillary thyroid cancer: M.D. Anderson Cancer Center off-label experience. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(1):77
25. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R., et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(7):623–632
26. Steven GW, Alexander D, Jessica JL, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology*. 2022;186(iss.6):631–643
27. Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STARTRK-NG). *Neuro-Oncology*. 2022;24(10):1776–1789
28. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):825e35

29. Subbiah V, Hu MI, Mansfield AS, et al. Pralsetinib in Patients with Advanced/Metastatic Rearranged During Transfection (RET)-Altered Thyroid Cancer: Updated Efficacy and Safety Data from the ARROW Study [published correction appears in *Thyroid*. 2024 Apr 16. doi: 10.1089/thy.2023.0363.correx.]. *Thyroid*. 2024;34(1):26-40. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0363>
30. Kieran MW, Georger B, Dunkel LJ, Broniscer A, Hargrave D, Hingorani P, Aerts I, et al. A Phase I and Pharmacokinetic Study of Oral Dabrafenib in Children and Adolescent Patients with Recurrent or Refractory BRAF V600 Mutation-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(24):7294-7302. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3572>
31. Tuttle M, Morris LF, Haugen B, Shah J, Sosa JA, Rohren E, Subramaniam RM, Hunt JL & Perrier ND 2017b Thyroid-differentiated and anaplastic carcinoma (Chapter 73). In *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition
32. Kakudo K, Bychkov A, Bai Y, Li Y, Liu Z, Jung CK. The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors, Asian perspectives. *Pathol Int*. 2018;68:641-664. doi: <https://doi.org/10.1111/pin.12737>
33. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2009;45(2):228-247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
34. Tamer F, Güven M, Oral A, Yazici B, Akgün A. Which factors affect treatment success/prognosis in thyroid cancers with pulmonary metastases and what is/how should be the effective cumulative cure/dose as a current approach; a retrospective study. *Ann Nucl Med*. Published online May 19, 2025. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-025-02060-5>
35. 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;91:2892-2899. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838>
36. Marotta V, Rocco D, Crocco A, et al. Survival Predictors of Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Treated With Lenvatinib in Real Life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(10):2541-2552. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae181>
37. Nakanishi K, Kikumori T, Miyajima N, et al. Impact of Patient Age and Histological Type on Radioactive Iodine Avidity of Recurrent Lesions of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2018;43(7):482-485. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002078>
38. Lang BH, Wong KP, Cheung CY, Wan KY, Lo CY. Evaluating the prognostic factors associated with cancer-specific survival of differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1329-1335. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2711-x>
39. Tsai HC, Ho KC, Chen SH, Tseng JR, Yang LY, Lin KJ, Cheng JC, Liou MJ. Feasibility of Recombinant Human TSH as a Preparation for Radioiodine Therapy in Patients with Distant Metastases from Papillary Thyroid Cancer: Comparison of Long-Term Survival Outcomes with Thyroid Hormone Withdrawal. *Diagnostics*. 2022;12(1):221. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010221>
40. Zhuanzhuan Mu, Xin Zhang, Di Sun, Yuqing Sun, Cong Shi, Gaoda Ju, et al. Characterizing Genetic Alterations Related to Radioiodine Avidity in Metastatic Thyroid Cancer, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024;109(5):1231-1240. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad697>
41. Seo GH, Kong KA, Kim BS, et al. Radioactive iodine treatment for children and young adults with thyroid cancer in South Korea: a population-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(7):e2580e8
42. Pasqual E, Schonfeld S, Morton LM, et al. Association between radioactive iodine treatment for pediatric and young adulthood differentiated thyroid cancer and risk of second primary malignancies. *The Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(13):1439e49
43. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Distant metastasis in pediatric and adolescent differentiated thyroid cancer: clinical outcomes and risk factor Analyses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105:11
44. Klein HMS, Nies M, Bocca G, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma in The Netherlands: a nationwide follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):2031e9
45. Hay ID, Johnson TR, Kaggal S, et al. Papillary thyroid carcinoma (PTC) in children and adults: comparison of initial presentation and long-term postoperative outcome in 4432 patients consecutively treated at the mayo clinic during eight decades (1936-2015). *World Journal of Surgery*. 2018;42(2):329e42
46. Shi C, Sun D, Sun YQ, et al. Less is more: once vs. multiple radioactive iodine (RAI) therapy in patients with RAI-avid pulmonary micrometastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Published online May 26, 2025. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07339-3>
47. Seejore K, Mulla O, Gerrard GE, et al. Outcomes of 756 patients with differentiated thyroid cancer and excellent response to treatment: An evidence-based paradigm for long-term surveillance strategies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(3):395-401. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14549>

Рукопись получена: 06.08.2025. Одобрена к публикации: 01.12.2025. Опубликовано online: 30.06.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рейнберг Мария Валентиновна [Maria V. Reinberg]**; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1632-2197>; SPIN-код: 7959-9623; e-mail: mreinberg911@gmail.com

Слащук Константин Юрьевич, к.м.н. [Konstantin Yu. Slashchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; SPIN-код: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

Румянцев Павел Олегович, профессор, д.м.н. [Pavel O. Romyantsev, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

Никифорович Петр Алексеевич, к.м.н. [Petr A. Nikiforovich, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-5050>; SPIN-код: 7305-5232; e-mail: nikiforovichdoc@gmail.com

Кононыхина Анастасия Павловна [Anastasia P. Kononykhina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6043-3575>; SPIN-код: 7604-6927; e-mail: akononykhina1@gmail.com

Першина-Милутина Анастасия Павловна [Anastasiia P. Pershina-Miliutina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; SPIN-код: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Аредов Алексей Вячеславович [Aleksy V. Aredov]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1336-4152>; SPIN-код: 8129-8853; e-mail: aredov.aleksey@endocrincentr.ru

Шеремета Марина Сергеевна, д.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>; SPIN-код: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; SPIN-код: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

Трухин Алексей Андреевич, к.т.н. [Alexey A. Trukhin, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>;

SPIN-код: 4398-9536; e-mail: Alexey.trukhin12@gmail.com

Чикулаева Ольга Александровна, к.м.н. [Olga A. Chikulaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4743-4661>;

SPIN-код: 6813-5061; e-mail: chikulaeva.olga@gmail.com

Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>;

SPIN-код: 4878-7810; e-mail: nagaeva.ev@mail.ru

Бровин Дмитрий Николаевич, к.м.н. [Dmitriy N. Brovin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3734-6510>;

SPIN-код: 2518-9054; e-mail: brovin-dn@yandex.ru

Черников Роман Анатольевич, д.м.н. [Roman A. Chernikov, MD, PhD, surgeon];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; SPIN-код: 7093-1088; e-mail: yaddd@yandex.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; SPIN-код: 4009-2463;

e-mail: peterkovava@hotmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Слащук К.Ю., Рейнберг М.В., Румянцев П.О., Никифорович П.А., Кононыхина А.П., Першина-Милютин А.П., Аредов А.В., Шеремета М.С., Дегтярев М.В., Трухин А.А., Чикулаева О.А., Нагаева Е.В., Бровин Д.Н., Черников Р.А., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Резистентный к радиойодтерапии дифференцированный рак щитовидной железы у детей и подростков. Ретроспективное исследование // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №3. — С. 66-79. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13649>

TO CITE THIS ARTICLE:

Slaschuk KYu, Reinberg MV, Rumyantsev PO, Nikiforovich PA, Konokikhina AP, Pershina-Milyutina AP, Aredov AV, Sheremeta MS, Degtyarev MV, Trukhin AA, Chikulaeva OA, Nagaeva EV, Brovin DN, Chernikov RA, Bezlepkina OB, Peterkova VA, Mokrysheva NG, Dedov II. Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents: A Retrospective Study. *Problems of endocrinology*. 2026;72(3):66-79. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13649>