

Для цитирования: *Джелялов Э.С., Слепцов И.В., Черников Р.А., Тимофеева Н.И., Белоусов А.М.* Системная терапия анапластического рака щитовидной железы: обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 138–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-138-148

For citation: *Dzheljalov E.S., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Timofeeva N.I., Belousov A.M.* Systemic therapy for anaplastic thyroid cancer: a literature review. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 138–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-138-148

## СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ АНАПЛАСТИЧЕСКОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Э.С. Джелялов, И.В. Слепцов, Р.А. Черников, Н.И. Тимофеева,  
А.М. Белоусов**

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,  
Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова  
Россия, 198103, г. Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154

### Аннотация

**Актуальность.** Анапластический рак щитовидной железы – редкое, но агрессивное заболевание с крайне низкой выживаемостью. Совершенствование диагностических и терапевтических возможностей позволило разработать комплексный подход (хирургия + лучевая терапия + возможности системной противоопухолевой терапии), который способствовал улучшению общей выживаемости, что подчеркивает важность участия мультидисциплинарной команды. Однако, несмотря на широкое применение химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии, результаты лечения пациентов остаются неутешительными. **Цель исследования** – проанализировать литературу о подходах к системной терапии анапластического рака щитовидной железы, выделить ключевые недостатки существующих методов лечения и определить перспективные направления исследований в данной области. **Материал и методы.** Поиск литературы для подготовки обзора осуществлен по базам данных Web of Science, Scopus, MedLine, The Cochrane Library, РИНЦ. В ходе поиска проанализировано 395 источников, из них отобрано 59 научных публикаций. В обзор включены исследования за период с 1985 по 2024 г. **Результаты.** Проанализировано текущее состояние системной терапии анапластического рака щитовидной железы. В настоящее время применяются различные методы системной терапии, включая химиотерапию, таргетную терапию и иммунотерапию, а также их комбинации. Химиотерапия остается одним из основных методов лечения, однако ее эффективность ограничена, а токсичность лимитирует ее применение у ослабленных пациентов. Отсутствие чувствительности у пациентов с таргетируемой мутацией и приобретенная резистентность ограничивают возможности таргетной терапии, а недостаточная эффективность и необходимость запаса времени для ожидания реализации эффекта – иммунотерапии. Наиболее оптимальным методом лечения представляется комбинированная терапия (таргетная терапия + иммунотерапия). **Заключение.** Несмотря на появление новых методов системной терапии, прогноз для пациентов с анапластическим раком щитовидной железы остается неблагоприятным. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для разработки более эффективных и безопасных методов лечения. Особое внимание следует уделить изучению молекулярных механизмов развития анапластического рака щитовидной железы и формирования резистентности к системной терапии, поиску новых мишеней для таргетной терапии и совершенствованию комбинированных с иммунотерапией подходов.

**Ключевые слова:** анапластический рак щитовидной железы, химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия, обзор литературы.

## SYSTEMIC THERAPY FOR ANAPLASTIC THYROID CANCER: A LITERATURE REVIEW

E.S. Dzhelialov, I.V. Sleptsov, R.A. Chernikov, N.I. Timofeeva, A.M. Belousov

Saint Petersburg State University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies  
154, Fontanka river embankment, Saint Petersburg, 198103, Russia

### Abstract

**Background.** Anaplastic thyroid cancer is a rare but aggressive disease with an extremely low survival rate. Improved diagnostic and therapeutic options have enabled the development of a multidisciplinary approach (surgery + radiation therapy + systemic antitumor therapy options) that has improved overall survival, highlighting the importance of a multidisciplinary approach. However, despite the widespread use of chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy, patient outcomes remain disappointing. **Objective.** To analyze literature data on approaches to systemic therapy for anaplastic thyroid cancer, highlight the key disadvantages of existing treatment methods and identify promising areas of research in this area. **Material and Methods.** The literature search for the review was performed using the following databases: Web of Science, Scopus, MedLine, The Cochrane Library, and RSCI. During the literature search, 395 sources were analyzed, 59 scientific publications were selected. The review included studies covering the period from 1985 to 2024. **Results.** This review analyzes the current state of systemic therapy for anaplastic thyroid cancer. Chemotherapy remains one of the main methods of treatment, but its effectiveness is limited, and toxicity limits its use in weakened patients. Lack of sensitivity in patients with a target mutation and acquired resistance limit the effectiveness of targeted therapy, and insufficient efficiency and the need for waiting time for the effect to be realized limit the benefits of immunotherapy. Based on the results obtained, the most optimal treatment modality appears to be combination therapy (targeted therapy + immunotherapy). **Conclusion.** Despite advances in therapy modalities, prognosis for patients remains unfavorable. Further research is necessary to develop more effective and safe treatments. Particular attention should be paid to the study of the molecular mechanisms of the development of anaplastic thyroid cancer and resistance to systemic therapy, the search for new targets for targeted therapy and the improvement of approaches combined with immunotherapy.

**Key words:** anaplastic thyroid cancer, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, literature review.

### Введение

Анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы (АРЩЖ) – злокачественная опухоль из фолликулярных клеток щитовидной железы (тироцитов), утративших дифференцировку. Лечение АРЩЖ является серьезной клинической проблемой, требующей постоянного совершенствования терапевтических подходов. Одним из наиболее распространенных методов лечения АРЩЖ является хирургическое вмешательство. Однако в связи с агрессивностью опухоли и ее склонностью к рецидивам после операции, а также быстрому прогрессированию часто требуется дополнительное лекарственное лечение. Основными видами лекарственного лечения АРЩЖ являются химиотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия. Неблагоприятные прогнозы часто ассоциированы с первичной резистентностью к химиотерапии, на фоне которой медиана выживаемости без прогрессирования часто составляет менее 3 мес [1]. Крайне низкая частота встречаемости опухоли, высокая агрессивность и летальность приводят к методологическим погрешностям для полноценного изучения эффективных схем химиотерапии. В литературе в большей степени отображены ретроспективные анализы, однако их качество и достоверность вызывают вопросы у экспертов [2].

**Цель исследования** – охарактеризовать текущее состояние системной противоопухолевой терапии АРЩЖ, недостатки существующих методов лечения и перспективы развития новых подходов.

### Эпидемиология анапластического рака щитовидной железы

Анапластический рак щитовидной железы – редкая, но одна из самых агрессивных опухолей. Распространенность опухоли – 1,3–9,8 % среди всех случаев рака щитовидной железы (медиана – 3,6 %, в США – 1,7 %) [1]. Историческая медиана выживаемости не превышает 5 мес, 1-летняя общая выживаемость не превышает 20 % [3]. Возраст пациентов в среднем выше, чем у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, и составляет 65–71 год [4, 5]. Около 10 % пациентов – моложе 50 лет, женщины болеют чаще – 60–70 % пациентов [4, 5]. На момент постановки диагноза заболевание чаще всего имеет распространенную форму. Распределение по стадиям: IVa – 10 %, IVb – 35 %, IVc – 55 % случаев [1].

Заболеваемость АРЩЖ снижается (преимущественно в развитых странах) [6, 7]. Это объясняется усовершенствованием диагностических мероприятий по выявлению рака щитовидной железы

(снижение заболеваемости анапластическим раком в процентном соотношении на фоне возросшего числа случаев дифференцированного рака) и улучшением оказания медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы (в контексте предотвращения его трансформации в анапластический) [6, 7].

Как показывают эпидемиологические исследования, факторами риска развития АРЦЖ являются низкий уровень образования, III группа крови, ожирение, наличие узлового зоба и дифференцированный рак щитовидной железы (ЩЖ) [8–12]. Однако при анализе этих работ следует иметь в виду потенциальные систематические ошибки (конфаундеры), которые могли повлиять на результаты. К примеру, низкий уровень образования может сопровождаться не только низкой осведомленностью о здоровье, но и ограниченным доступом к медицинской помощи. В эту же категорию можно отнести и ситуацию с запущенным узловым зобом. Биологических обоснований группы крови как фактора риска и вовсе нет. Таким образом, эпидемиологические данные подтверждают актуальность темы, вскрывая имеющиеся проблемы. Несмотря на анализ факторов риска, природа АРЦЖ остается неясной, что затрудняет разработку комплекса профилактических мер, включая скрининг.

#### Патогенез и молекулярно-генетический ландшафт АРЦЖ

Канцерогенез АРЦЖ представляет собой многоступенчатый процесс, включающий как случаи возникновения опухоли *de novo*, так и синхронную или метакронную трансформацию из дифференцированного рака щитовидной железы (РЦЖ). По данным Memorial Sloan Kettering Cancer Center, сопутствующий дифференцированный рак обнаружен в 58–90 % случаев [13]. Tall cell папиллярный рак и низкодифференцированный рак – подтипы рака щитовидной железы, чаще всего ассоциированные с трансформацией в анапластический [13].

Присутствующие как при дифференцированном, так и при анапластическом раке драйверные мутации в генах *BRAF* и *RAS*, по всей вероятности, являются ранними молекулярно-генетическими событиями в канцерогенезе, в то время как мутации *TP53*, *PIK3CA*, *CDKN2A*, *TERT*, сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин рассматриваются чаще в контексте поздних, способствуя также и процессам трансформации дифференцированного РЦЖ в анапластический [1, 13].

Иммунное микроокружение опухоли также является предиктивным и прогностическим факторами – экспрессия PD-L1 определяется в 70 % случаев [14], высокая экспрессия ( $\geq 5$  %) PD-L1 обнаружена в 73 % [15]. Вероятно, высокая экспрессия PD-L1 ассоциирована с неблагоприятным

прогнозом [16] и потенциальным ответом на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек. Дефекты системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (микросателлитная нестабильность) встречаются в 10–15 % случаев и, вероятно, ассоциированы с лучшей выживаемостью [17, 18]. Знание молекулярно-генетических событий способствует терапевтическому рывку в лечении АРЦЖ и играет важнейшую роль в современной клинической практике, подчеркивая необходимость дальнейших клинических исследований.

#### Роль химиотерапии в лечении АРЦЖ

Анапластический рак щитовидной железы традиционно считается опухолью с низкой чувствительностью к цитотоксической химиотерапии с довольно быстрым формированием резистентности к проводимому лечению [1, 2]. Одной из наиболее ранних и уже ставшей классическим примером исследований о роли химиотерапии в лечении АРЦЖ является работа K. Shimaoka et al., опубликованная в 1985 г. [19], в которой проводилось сравнение двух режимов химиотерапии (доксорубин и доксорубин в комбинации с цисплатином) у пациентов с распространенным раком щитовидной железы, в том числе и у 37 пациентов с АРЦЖ. В группе пациентов, получивших монокимиотерапию (n=21), лишь один достиг частичного ответа (ЧО), полных ответов на лечение не наблюдалось. В группе комбинированного лечения (n=18) ЧО наблюдался у 3, полный ответ (ПО) – у 3 пациентов (ПО + ЧО: 5 vs 33 %; p<0,03). Медиана выживаемости составила 2,7 мес. Однако большинство экспертов не видят в повседневной практике подобных результатов при использовании вышеуказанных схем [20].

Наиболее часто цитируемыми в руководствах [2] и используемыми в клинической практике схемами лечения с воспроизводимой эффективностью являются комбинации препаратов таксанового ряда (паклитаксел, доцетаксел) с препаратами платины (карбоплатин, цисплатин) или с антрациклинами (доксорубин). Последующие линии химиотерапии определяются оставшимися в резерве возможностями в зависимости от использованных в первой линии схем. Невысокая эффективность цитотоксической химиотерапии и вновь появляющиеся терапевтические возможности ставят под вопрос будущее данного подхода как самостоятельного лечения и переводят его в плоскость использования по принципу крайнего средства. Однако перспективным направлением видится исследование комбинаций таргетной терапии и/или иммунотерапии с цитотоксическими препаратами.

#### Роль таргетной терапии в лечении АРЦЖ Транслокации *NTRK*

В 2018 г. FDA (Food and Drug Administration) [21] и в 2019 г. EMA (European Medicines Agency)

[22] одобрили ларотректиниб, один из первых препаратов, действующих вне зависимости от локализации и гистологии опухоли (tumor-agnostic). Мишень для терапии данным препаратом – химерные гены нейротрофической рецепторной тирозинкиназы (NTRK), являющиеся драйверным онкогеном, участвующим в активации каскада сигнальных путей. В числе первых опухолей, в которых нашли данные транслокации, оказался рак щитовидной железы [23, 24], в том числе в 2,4 % случаев – при АРЩЖ [13].

Объединенный анализ трех исследований (по типу «basket») [25] применения NTRK-ингибитора ларотректиниба содержит информацию об эффективности терапии у пациентов с немедулярным раком щитовидной железы. У 7 из 29 пациентов подтвердили NTRK-положительный АРЩЖ. Общая частота объективного ответа (ОО) составила 71 %, при АРЩЖ частота объективного ответа – 29 %, 12-месячная продолжительность ответа – 50 %, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 2,2 мес (12- и 24-месячная ВБП – 17 %), медиана общей выживаемости (ОВ) – 8,8 мес (12- и 24-месячная ОВ – 50 и 17 % соответственно).

Аналогичным по механизму действия является и другой NTRK-ингибитор энтретиниб. Несмотря на отсутствие данных по гистологическим подтипам включенных случаев РЩЖ [26], клиническая практика спокойно относится к экстраполяции данных из других исследований.

Невзирая на низкую частоту встречаемости (1 % всех солидных опухолей), успехи применения ларотректиниба позволили ему занять свою нишу в противоопухолевом лечении, что нашло отражение в диагностическом поиске, сегодня определение транслокаций NTRK – неотъемлемый компонент этапа обследования пациентов с любыми злокачественными солидными опухолями и рекомендаций экспертных сообществ по клинической онкологии, например Американской тиреоидной ассоциации [2].

#### **Альтерации RET протоонкогена**

Альтерации RET протоонкогена (характерные для медулярного рака щитовидной железы мутации и характерные для дифференцированного и анапластического рака щитовидной железы структурные перестройки, fusion) также способствуют активации каскада сигнальных путей и играют немаловажную роль в онкогенезе [27]. Роль мутации RET протоонкогена и соответствующей таргетной терапии надежно утверждена при медулярном РЩЖ [28], однако обнадеживающие результаты получены и при других гистологических подтипах. L.J. Wirth et al. [27] включили в исследование 19 RET fusion-положительных случаев немедулярного рака щитовидной железы, в том числе и 2 пациентов с анапластическим раком. Все пациенты получили терапию RET-ингибитором селперкати-

нибом. Общая частота ОО составила 79 %, в том числе объективный ответ подтвержден у одного пациента с АРЩЖ (продолжительность ответа на терапию составила 18 мес без факта прогрессирования на момент публикации).

В клинической практике доступен и другой аналогичный по механизму действия RET-ингибитор – пралсетиниб. V. Subbiah et al. представлен анализ 25 случаев RET fusion-положительного немедулярного рака щитовидной железы, в том числе и 1 пациента с АРЩЖ [29]. Общая частота объективного ответа составила 86 %. Информацию об ответе на лечение в зависимости от гистологического подтипа опухоли, к сожалению, авторы не предоставили. Однако, как и в случае с NTRK-ингибиторами, клиническая практика спокойно относится к экстраполяции данных из других исследований.

Альтерации RET-протоонкогена – нечастое молекулярно-генетическое событие при немедулярном РЩЖ. По данным литературы, его частота составляет до 10 %, однако при АРЩЖ этот показатель ниже [30–32]. Высокая эффективность анти-RET таргетной терапии способствовала интеграции данного маркера в диагностический поиск, что отразилось в клинических рекомендациях экспертных сообществ, например АТА [2].

#### **Мутации в гене BRAF**

Еще одним молекулярно-генетическим событием (наверное, самым главным и революционным с точки зрения лечения и прогноза) в патогенезе анапластического рака щитовидной железы является драйверная мутация в гене *BRAF*. В 2015 г. D.M. Human et al. [33] в ходе анализа эффективности BRAF-ингибитора вемурафениба в группе пациентов с различными BRAF-положительными опухолями (за исключением меланомы) изучили и эффективность терапии у 7 пациентов с BRAF-положительным АРЩЖ: полный регресс отмечен у 1 пациента, частичный регресс – у 1 пациента.

В 2018 г. V. Subbiah et al. экстраполировали опыт успешного применения двойной комбинации BRAF-ингибитора и MEK-ингибитора из лечения метастатической BRAF-положительной меланомы [34]. Добавление MEK-ингибитора к терапии анти-BRAF препаратом улучшило частоту объективного ответа, длительность ответа и выживаемость пациентов [35]. В этих работах реактивацию группы сигнальных путей MAPK позиционируют как один из основных механизмов формирования резистентности к таргетной терапии. Добавление MEK-ингибитора препятствовало реактивации и способствовало переносу этого события на более поздний срок. V. Subbiah et al. проанализировали результаты лечения 16 пациентов с BRAF-положительным АРЩЖ. Частота объективного ответа составила 69 %, медиана 12-месячной выживаемости без прогрессирования и

общей выживаемости – 79 и 80 % соответственно. В 2022 г. авторы опубликовали обновленные результаты работы [36], в которой суммарное количество тематических пациентов возросло до 36. Частота ОО составила 56 %, в том числе и 3 случая полного клинического регресса. Медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости – 6,7 и 14,5 мес соответственно (однолетняя ОВ – 51,7 %, двухлетняя ОВ – 31,5 %).

Ретроспективный анализ применения таргетной терапии в неоадьювантном режиме представлен J.R. Wang et al. [37]. Шесть пациентов с местнораспространенным нерезектабельным АРЦЖ начали лечение с приема препаратов дабрафениб и траметиниб, в 100 % случаев произошла конверсия опухоли в резектабельную, все пациенты подверглись хирургическому вмешательству. Послеоперационное гистологическое исследование отразило ответ на лечение в виде выраженного лечебного патоморфоза. В данном анализе 3 пациента дополнительно получали иммунотерапию ингибитором PD-1 пембролизумабом.

Комбинация дабрафениба и траметиниба стала первой схемой противоопухолевой терапии, показавшей высокую клиническую активность и безопасность в лечении пациентов с BRAF-положительным АРЦЖ. Эффективность данной комбинации среди злокачественных опухолей с мутацией в гене *BRAF* V600E позволила ей занять место в списке препаратов, действующих вне зависимости от локализации и гистологии опухоли (tumor-agnostic) и получить регистрационное одобрение [38].

### Роль иммунотерапии в лечении АРЦЖ

В 2018 г. Нобелевскую премию по физиологии и медицине присудили за достижения в области принципиально нового метода лечения – иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ИКК). Бум клинических исследований, спровоцированный успехами первых препаратов иммунотерапии, затронул и АРЦЖ.

Диагностический поиск предиктивных биомаркеров традиционно включает в себя микросателлитную нестабильность (MSI), экспрессию PD-L1 (programmed death-ligand 1, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1) и опухолевую мутационную нагрузку (ТМВ). В 2017 г. FDA [39] одобрили пембролизумаб, который стал первым препаратом, действующим вне зависимости от локализации и гистологии опухоли (tumor-agnostic) при наличии в ней признаков микросателлитной нестабильности, что открывает дополнительные возможности для терапии рефрактерных к стандартным методам лечения пациентов. В 2020 г. FDA одобрили дополнительное показание для пембролизумаба – солидные злокачественные опухоли с высокой мутационной нагрузкой (ТМВ-Н  $\geq 10$  мутаций/Мб). Это одобрение отразилось и в рекомендациях по лечению АРЦЖ [2].

В 2020 г. J. Capdevila et al. [40] оценили эффективность PD-1 ингибитора спартализумаба при АРЦЖ. В исследование включили 42 пациента (70 % – после предшествующей терапии), которым проводили иммунотерапию спартализумабом. Частота ОО составила 19 %, в том числе и 3 полных ответа. Анализ включал в себя и зависимость ответа на терапию от экспрессии PD-L1. Выяснилось, что у PD-L1+ пациентов ответ был лучше (частота ОО – 29 %), в то время как в группе PD-L1-негативных ответа на лечение не наблюдалось. Авторы отметили, что и уровень экспрессии оказывал влияние на ответ: чем он выше, тем выше частота ОО. Так, у пациентов с PD-L1  $\geq 50$  % частота объективного ответа составила 35 %. Однолетняя выживаемость при PD-L1+ составила 52,1 %. В 2020 г. опубликовано еще одно исследование иммунотерапии при анапластическом раке с применением комбинации PD-1 ингибитора (ниволумаб) и ингибитора STLA4 (ипилимуаб) [41]. В исследование вошло 10 тематических пациентов. Частота объективного ответа составила 30 %. Продолжительность ответа у двух пациентов – 13 и 26 мес. Результаты этих исследований подтверждают хоть и невысокую, но все же эффективность иммунотерапии ИКК. Основная проблема данного метода лечения заключается в необходимости поиска дополнительных предиктивных биомаркеров для селекции пациентов, которые получают максимальную пользу от терапии.

### Есть ли место комбинациям иммунотерапии и таргетной терапии?

Исторический успех таргетной терапии и иммунотерапии транслировался в дальнейший исследовательский поиск и привел к идее о комбинации двух методов лечения. В 2021 г. С. Dierks et al. [42] опубликовали ретроспективный анализ эффективности применения комбинации пембролизумаба и ленватиниба у пациентов с анапластическим и низкодифференцированным РЦЖ. В исследование вошли 6 пациентов после предшествующего лечения с отсутствием мутации в гене *BRAF*. Полный регресс задокументирован у 4 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования – 16,5 мес, медиана общей выживаемости – 18,5 мес.

В 2022 г. С. Dierks et al. [43] опубликовали результаты уже проспективного исследования II фазы, в которое вошли 27 пациентов с АРЦЖ. Частота объективного ответа – 51,9 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 9,5 мес, медиана общей выживаемости – 10,25 мес.

Как упоминалось выше, важной вехой в системном противоопухолевом лечении АРЦЖ является таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK. Преодоление резистентности к данному виду лечения – одна из главных тем для обсуждения в исследовательском сообществе. Одно из решений – интенсификация режима лечения дабрафенибом и

траметинибом путем добавления к иммунотерапии ингибиторов PD-1 и PD-L1.

Исследователи из MD Anderson Cancer Center в 2018 г. опубликовали клинический случай пациента, которому в момент прогрессирования на анти-BRAF/MEK терапии добавили в схему лечения иммунотерапию пембролизумабом [44]. Ускользящий от ответа очаг был верифицирован, мутация в гене *BRAF* V600E повторно подтверждена, дополнительно обнаружена мутация *NRAS* Q61K и определена экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках (TPS) – 95 %. Интенсификация терапии позволила добиться регресса опухоли с последующей конверсией в резектабельность. Вдохновившись этим клиническим случаем, центр продолжил работу в данном направлении и в 2024 г. представил ретроспективный анализ лечения 71 пациента [45], поделив их на группы с таргетной терапией и с иммунотаргетной терапией (с добавлением пембролизумаба): 23 пациента – с таргетной терапией, 48 пациентов на том или ином этапе таргетной анти-BRAF/MEK терапии дополнительно получили лечение пембролизумабом. Медианы выживаемости без прогрессирования (11 мес в группе с иммунотерапией vs 4 мес в контрольной группе,  $p=0,049$ ) и общей выживаемости (17 vs 9 мес,  $p=0,037$ ) значительно улучшились в группе с иммунотаргетной терапией. Однако ретроспективный характер исследования лимитирует внедрение метода в клиническую практику и подчеркивает необходимость проспективного анализа.

Комбинация иммунотерапии и таргетной терапии – многообещающий подход в противоопухолевой системной терапии АРЦЖ, который в теории позволяет нивелировать специфические недостатки таргетной терапии (например, быстрое формирование резистентности) и иммунотерапии (необходимость времени для реализации противоопухолевого эффекта). Эффективность, демонстрируемая в небольших клинических исследованиях и описаниях серии клинических случаев, а также ограниченный арсенал терапевтических возможностей позволяют рассматривать данный подход у отобранных пациентов. Для более широкого внедрения в клиническую практику необходимы проспективные исследования.

### Антиангиогенная терапия

Антиангиогенная терапия в монорежиме при АРЦЖ демонстрирует относительно невысокую активность по результатам небольших клинических исследований, большинство из которых оказались негативными, не удалось продемонстрировать пользу от применения акситиниба [46], сорафениба [47, 48], пазопаниба [49]. Немногим лучше выглядят результаты исследований и по ленватинибу, за некоторым исключением. В 2019 г. S. Takahashi et al. [50] оценили эффективность ленватиниба у 17 пациентов с АРЦЖ. Частота объективного

ответа составила 24 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 7,4 мес, медиана общей выживаемости – 10,6 мес. Результаты применения ленватиниба на японской популяции нашли свое место и в японских руководствах по лечению АРЦЖ [51].

Успехи (хоть и незначительные) японских коллег решили повторить врачи-исследователи из США, однако аналогичных результатов достичь не удалось. L.J. Wirth et al. [52] изучили активность препарата у 34 пациентов с АРЦЖ. Исследование завершили досрочно в связи с отсутствием эффективности. Лишь один пациент соответствовал критериям объективного ответа по RECIST 1.1 (частота ОО – 2,9 %). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,6 мес, медиана общей выживаемости – 3,2 мес. Особенности этого исследования является факт уменьшения опухоли (в пределах стабилизации по RECIST 1.1) практически у половины пациентов, однако этого ответа не хватило для контроля над заболеванием. Возможно, это подтверждает выводы, что будущее антиангиогенной терапии нужно искать в комбинациях, например с иммунотерапией [43].

### Редкие мишени для таргетной терапии

В данном разделе речь пойдет, скорее, о достойных внимания клинических случаях, нежели о полноценных клинических исследованиях. Развитие молекулярной биологии и успехи прецизионной медицины позволили продолжить поиски мишеней для таргетной терапии и активно экстраполировать имеющиеся данные об эффективности противоопухолевых препаратов в других нозологиях, а также находить новые предиктивные маркеры для АРЦЖ.

Несколько найденных работ посвящены эверолимусу – ингибитору mTOR. Поиск молекулярно-генетических нарушений, связанных с потенциальными чувствительностью и резистентностью к препарату, у пациента с 18-месячным ответом на терапию завершился следующими результатами [53]: в ткани опухоли, полученной до начала лечения, обнаружили мутацию в гене-супрессоре опухоли *TSC2*, ассоциированную с ответом на применение ингибиторов mTOR. При прогрессировании опухолевого процесса повторно выполнили биопсию и повторно провели исследование, обнаружив мутацию *mTOR* F2108L. Авторы предположили, что новая мутация – часть механизма резистентности к эверолимусу. Однако другие исследования и клинические случаи не подтвердили эффективность эверолимуса [54]. Попытка использования EGFR-ингибиторов (в частности, гефитиниба) также не увенчалась успехом [55].

В литературе описаны случаи успешного применения тирозинкиназного (в частности, ALK) ингибитора кризотиниба при ALK-положительном АРЦЖ: у 72-летнего предлеченного пациента

таргетная терапия (экстраполированная из лечения ALK-положительного немелкоклеточного рака легкого) позволила достичь выраженного клинического и рентгенологического ответа в виде уменьшения опухолевой массы на 90 % [56, 57]. Длительность ответа составила 36 мес. Повторная биопсия при прогрессировании подтвердила в новых очагах ALK-положительный АРЦЖ. Авторы решились на интересный тактический ход – продолжить экстраполяцию подхода к лечению таких пациентов. Пациента перевели на тирозинкиназный ингибитор 2-го поколения – церитиниб. Выраженный клинический ответ (практически полный) продлился 16 мес, и пациента снова перевели на другой ингибитор – бригаитиниб с эффектом частичный регресс. Через 8 мес пациент умер от индуцированного предшествующей лучевой терапией плоскоклеточного рака пищевода.

Обращает на себя внимание, что эмпирическое применение имеющихся в терапевтическом арсенале таргетных препаратов (например, анти-EGFR терапия без подтвержденной EGFR-мутации) довольно часто не приносит клиническую пользу, в отличие от прецизионного подхода с назначением специфического киназного ингибитора на имеющийся таргетируемый патогенный вариант (например, кризотиниб при транслокации ALK). В отсутствие эффективных лечебных опций расширенный молекулярно-генетический поиск и соответствующая клинически значимым находкам терапия являются вариантом с потенциально высокой эффективностью и должны рассматриваться в рутинной практике.

### Обсуждение

#### **Недостатки существующих методов лечения и перспективы развития новых подходов**

Анапластический рак щитовидной железы является агрессивной формой рака с крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов развития и появление новых терапевтических подходов, лечение этого заболевания по-прежнему остается сложной задачей. Существующие методы терапии имеют ряд серьезных недостатков. В частности, стандартная химиотерапия демонстрирует ограниченную эффективность и часто ассоциирована с первичной резистентностью, а индуцированная химиотерапией токсичность лимитирует ее применение у ослабленных и пожилых пациентов. Однако, несмотря на ограниченную эффективность, химиотерапия остается важным инструментом в лечении АРЦЖ. Отсутствие чувствительности (исходный ответ) у целевых пациентов со специфической мутацией и приобретенная вторичная резистентность ограничивают успехи таргетной терапии, а недостаточная эффективность и необходимость запаса времени для ожидания реализации эффекта – иммунотера-

пии. Молекулярные механизмы, лежащие в основе резистентности к таргетной и иммунотерапии, требуют дальнейшего изучения для разработки новых методов ее преодоления.

Перспективное направление – комбинированная терапия. Различные комбинации таргетной терапии, химиотерапии и иммунотерапии могут повысить эффективность лечения и преодолеть резистентность к отдельным препаратам. Поиск комбинаций (и уже имеющихся терапевтических возможностей, и новых препаратов) с наиболее выраженным синергетическим эффектом становится приоритетной областью научных исследований.

Анализ научных идей открывает новые возможности. Интересной выглядит идея комбинации MEK-ингибитора траметиниба и цитотоксического агента паклитаксела, особенно у RAS-мутированных пациентов. MEK-ингибиторы рассматривают также в комбинации с ингибиторами контрольных точек (например, атезолизумаб). Мутация *PIK3CA*, как один из этапов канцерогенеза и потенциальный фактор резистентности к лечению, является перспективной мишенью для терапии алпелисибом (ингибитор *PIK3CA*) и ожидает инициирования клинических исследований с целью подтверждения эффективности и поиска наилучшего комбинаторного партнера. На этапе доклинических исследований находятся препараты, воздействующие на сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин, однако их терапевтический потенциал пока неясен.

Изучается и роль ингибиторов циклин-зависимых киназ [58]. Геномный анализ АРЦЖ в 32 % опухолевых образцов выявил высокие уровни экспрессии инактивированного белка ретинобластомы (Rb) и мутацию в гене *CDKN2A*, которые в норме являются опухолевыми супрессорами. Ген *CDKN2A* кодирует белок p16, который также участвует в регуляции клеточного цикла. В опухолевых образцах в 89 % случаев p16 не определялся, что является дополнительным маркером неконтролируемого роста опухоли. Несмотря на то, что эмпирическое назначение абемациклиба не продемонстрировало клиническую пользу, длительный частичный регресс в течение 27 мес был отмечен у пациента с мутацией *CDKN2A*, делая ее потенциальной целью для дальнейшего изучения.

Ведутся доклинические разработки новых технологий, в частности, новые способы доставки лекарственных средств в опухолевую ткань (например, наночастиц, обогащенных эффективными в отношении анапластического рака препаратами) и новые методики иммунотерапии (например, CAR-T-клеточная терапия). Однако клиническая значимость этих методов остается неясной.

Оптимизация существующих терапевтических стратегий и усовершенствование диагностических возможностей позволили улучшить прогноз для пациентов с анапластическим раком щитовидной железы. В 2020 г. A. Maniakas et al. (MD Anderson

Cancer Center) оценили динамику общей выживаемости у пациентов с АРЦЖ. В исследование вошло 479 пациентов за период с 2000 по 2019 г. Результаты одно- и двухлетней выживаемости по периодам: 2000–2013 гг. – 35 и 18 %; 2014–2016 гг. – 47 и 25 %; 2017–2019 гг. – 59 % и 42 % соответственно [59]. Разработанный комплексный подход к лечению пациентов (фундаментальные исследования + хирургия + лучевая терапия + возможности системной противоопухолевой терапии) способствовал улучшению общей выживаемости, что подчеркивает важность участия мультидисциплинарной команды в лечении АРЦЖ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jannin A., Escande A., Al Ghuzlan A., Blanchard P., Hartl D., Chevaller B., Deschamps F., Lamartina L., Lacroix L., Dupuy C., Baudin E., Do Cao C., Hadoux J. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. *Cancers* (Basel). 2022; 14(4): 1061. doi: 10.3390/cancers14041061.
- Bible K.C., Kebebew E., Brierley J., Brito J.P., Cabanillas M.E., Clark T.J. Jr., Di Cristofano E., Foote R., Giordano T., Kasperbauer J., Newbold K., Nikiforov Y.E., Randolph G., Rosenthal M.S., Sawka A.M., Shah M., Shaha A., Smallridge R., Wong-Clark C.K. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021; 31(3): 337–86. doi: 10.1089/thy.2020.0944. Erratum in: *Thyroid*. 2021; 31(10): 1606–7. doi: 10.1089/thy.2020.0944.correx.
- Smallridge R.C., Copland J.A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010; 22(6): 486–97. doi: 10.1016/j.clon.2010.03.013.
- Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H., Woebler K.A., McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005; 103(7): 1330–5. doi: 10.1002/cncr.20936.
- Nagaiah G., Hossain A., Mooney C.J., Parmentier J., Remick S.C. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol*. 2011. doi: 10.1155/2011/542358.
- Passler C., Scheuba C., Prager G., Kaserer K., Flores J.A., Vierhapper H., Niederle B. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 1999; 384(3): 284–93. doi: 10.1007/s004230050205.
- Dijkstra B., Prichard R.S., Lee A., Kelly L.M., Smyth P.P., Crotty T., McDermott E.W., Hill A.D., O'Higgins N. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci*. 2007; 176(2): 87–90. doi: 10.1007/s11845-007-0041-y.
- Zivaljevic V., Slijepcevic N., Paunovic I., Diklic A., Kalezic N., Marinkovic J., Zivic R., Vekic B., Sipetic S. Risk factors for anaplastic thyroid cancer. *Int J Endocrinol*. 2014. doi: 10.1155/2014/815070.
- Zivaljevic V., Vlajinac H.D., Marinkovic J.M., Kalezic N.K., Paunovic I.R., Diklic A.D. Case-control study of anaplastic thyroid cancer: goiter patients as controls. *Eur J Cancer Prev*. 2008; 17(2): 111–5. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3281108036.
- Schmid D., Ricci C., Behrens G., Leitzmann M.F. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015; 16(12): 1042–54. doi: 10.1111/obr.12321.
- Ma J., Huang M., Wang L., Ye W., Tong Y., Wang H. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 283–91. doi: 10.12659/MSM.892035.
- Kitahara C.M., McCullough M.L., Franceschi S., Rinaldi S., Wolk A., Neta G., Olov Adami H., Andersson K., Andreotti G., Beane Freeman L.E., Bernstein L., Buring J.E., Clavel-Chapelon F., De Roo L.A., Gao Y.T., Gaziano J.M., Giles G.G., Hakansson N., Horn-Ross P.L., Kirsh V.A., Linet M.S., MacInnis R.J., Orsini N., Park Y., Patel A.V., Purdue M.P., Riboli E., Robien K., Rohan T., Sandler D.P., Schairer C., Schneider A.B., Sesso H.D., Shu X.O., Singh P.N., van den Brandt P.A., Ward E., Weiderpass E., White E., Xiang Y.B., Zeleniuch-Jacquotte A., Zheng W., Hartge P., Berrington de González A. Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies. *Thyroid*. 2016; 26(2): 306–18. doi: 10.1089/thy.2015.0319.
- Xu B., Fuchs T., Dogan S., Landa I., Katabi N., Fagin J.A., Tuttle R.M., Sherman E., Gill A.J., Ghossein R. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid*. 2020; 30(10): 1505–17. doi: 10.1089/thy.2020.0086.
- Schürch C.M., Roelli M.A., Forster S., Wasmer M.H., Brühl F., Maire R.S., Di Pancrazio S., Ruepp M.D., Giger R., Perren A., Schmitt A.M.,

## Заключение

Лекарственное лечение АРЦЖ остается сложной и многоступенчатой задачей. Разработка персонализированных подходов к лечению с учетом индивидуальных особенностей пациента и молекулярного профиля опухоли является перспективным направлением в борьбе с анапластическим раком щитовидной железы. Дальнейшие исследования в этой области будут направлены на поиск новых эффективных методов лечения, пути преодоления резистентности к имеющимся видам терапии и улучшение выживаемости пациентов с этим тяжелым заболеванием.

Krebs P., Charles R.P., Dettmer M.S. Targeting CD47 in Anaplastic Thyroid Carcinoma Enhances Tumor Phagocytosis by Macrophages and Is a Promising Therapeutic Strategy. *Thyroid*. 2019; 29(7): 979–92. doi: 10.1089/thy.2018.0555.

15. Adam P., Kircher S., Sbierra I., Koehler V.F., Berg E., Knösel T., Sandner B., Fenske W.K., Bläker H., Smaxwil C., Zielke A., Sipos B., Allelein S., Schott M., Dierks C., Spitzweg C., Fassnacht M., Kroiss M. FGF-Receptors and PD-L1 in Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Cancer: Evaluation of the Preclinical Rationale. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12. doi: 10.3389/fendo.2021.712107.

16. Chintakuntlawar A.V., Rumilla K.M., Smith C.Y., Jenkins S.M., Foote R.L., Kasperbauer J.L., Morris J.C., Ryder M., Alsidawi S., Hilger C., Bible K.C. Expression of PD-1 and PD-L1 in Anaplastic Thyroid Cancer Patients Treated With Multimodal Therapy: Results From a Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(6): 1943–50. doi: 10.1210/je.2016-3756.

17. Wong K.S., Lorch J.H., Alexander E.K., Nehs M.A., Nowak J.A., Hornick J.L., Barletta J.A. Clinicopathologic Features of Mismatch Repair-Deficient Anaplastic Thyroid Carcinomas. *Thyroid*. 2019; 29(5): 666–73. doi: 10.1089/thy.2018.0716.

18. Rocha M.L., Schmid K.W., Czapiewski P. The prevalence of DNA microsatellite instability in anaplastic thyroid carcinoma – systematic review and discussion of current therapeutic options. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021; 25(3): 213–23. doi: 10.5114/wo.2021.110052.

19. Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D., Creech R.H., DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985; 56(9): 2155–60. doi: 10.1002/1097-0142(19851101)56:9<2155::aid-cncr2820560903>3.0.co;2-e.

20. Tuttle R.M., Sherman E.J. Anaplastic thyroid cancer [Internet]. UpToDate. 2024. [cited 2024 Jul 1]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/anaplastic-thyroid-cancer>.

21. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions [Internet]. Food and Drug Administration (FDA). 2018. [cited 2024 Jul 5]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions>.

22. First 'histology-independent' treatment for solid tumours with a specific gene mutation [Internet]. The European Medicines Agency (EMA). 2019. [cited 2024 Jul 5]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-histology-independent-treatment-solid-tumours-specific-gene-mutation>.

23. Pierotti M.A., Bongarzone I., Borello M.G., Greco A., Pilotti S., Sozzi G. Cytogenetics and molecular genetics of carcinomas arising from thyroid epithelial follicular cells. *Genes Chromosomes Cancer*. 1996; 16(1): 1–14. doi: 10.1002/(SICI)1098-2264(199605)16:1<1::AID-GCC1>3.0.CO;2-4.

24. Cocco E., Scaltriti M., Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(12): 731–47. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.

25. Waguespack S.G., Drilon A., Lin J.J., Brose M.S., McDermott R., Almubarak M., Bauman J., Casanova M., Krishnamurthy A., Kummur S., Leyvraz S., Oh D.Y., Park K., Sohal D., Sherman E., Norenberg R., Silverman J.D., Brega N., Hong D.S., Cabanillas M.E. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2022; 186(6): 631–43. doi: 10.1530/EJE-21-1259.

26. Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farafo A.F., Blakely C.M., Seto T., Cho B.C., Tosi D., Besse B., Chawla S.P., Bazhenova L., Krauss J.C., Chae Y.K., Barve M., Garrido-Laguna I., Liu S.V., Conkling P., John T., Fakih M., Sigal D., Loong H.H., Buchsacher G.L. Jr, Garrido P., Nieva J., Steuer C., Overbeck T.R., Bowles D.W., Fox E., Riehl T., Chow-Maneval E., Simmons B., Cui N., Johnson A., Eng S., Wilson T.R., Demetri G.D.; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated

analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21(2): 271–82. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(2). doi: 10.1016/S1470-2045(20)30029-2. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(7). doi: 10.1016/S1470-2045(20)30345-4. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(8). doi: 10.1016/S1470-2045(20)30382-X. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021; 22(10). doi: 10.1016/S1470-2045(21)00538-6.

27. Wirth L.J., Sherman E., Robinson B., Solomon B., Kang H., Lorch J., Worden F., Brose M., Patel J., Lebloulloux S., Godbert Y., Barlesi F., Morris J.C., Owonikoko T.K., Tan D.S.W., Gautschi O., Weiss J., de la Fouchardière C., Burkard M.E., Laskin J., Taylor M.H., Kroiss M., Medioni J., Goldman J.W., Bauer T.M., Levy B., Zhu V.W., Lakhani N., Moreno V., Ebata K., Nguyen M., Heirich D., Zhu E.Y., Huang X., Yang L., Kherani J., Rothenberg S.M., Drilon A., Subbiah V., Shah M.H., Cabanillas M.E. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med.* 2020; 383(9): 825–35. doi: 10.1056/NEJMoa2005651.

28. Hadoux J., Elisei R., Brose M.S., Hoff A.O., Robinson B.G., Gao M., Jarzab B., Isaev P., Kopeckova K., Wadsley J., Führer D., Keam B., Bardet S., Sherman E.J., Tahara M., Hu M.I., Singh R., Lin Y., Soldatenkova V., Wright J., Lin B., Maeda P., Capdevila J., Wirth L.J.; LIBRETTO-531 Trial Investigators. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2023; 389(20): 1851–61. doi: 10.1056/NEJMoa2309719.

29. Subbiah V., Hu M.L., Mansfield A.S., Taylor M.H., Schuler M., Zhu V.W., Hadoux J., Curigliano G., Wirth L., Gainor J.F., Alonso G., Adkins D., Godbert Y., Ahn M.J., Cassier P.A., Cho B.C., Lin C.C., Zahutskaya A., Barata T., Trask P., Scalori A., Bordogna W., Heinzmann S., Brose M.S. Pralsetinib in Patients with Advanced/Metastatic Rearranged During Transfection (RET)-Altered Thyroid Cancer: Updated Efficacy and Safety Data from the ARROW Study. *Thyroid.* 2024; 34(1): 26–40. doi: 10.1089/thy.2023.0363. Erratum in: *Thyroid.* 2024. doi: 10.1089/thy.2023.0363.correx.

30. *Cancer Genome Atlas Research Network.* Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014; 159(3): 676–90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.

31. Liu Z., Hou P., Ji M., Guan H., Studeman K., Jensen K., Vasko V., El-Naggar A.K., Xing M. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8): 3106–16. doi: 10.1210/jc.2008.0273.

32. Landa I., Ibrahimipasic T., Boucai L., Sinha R., Knauf J.A., Shah R.H., Dogan S., Ricarte-Filho J.C., Krishnamoorthy G.P., Xu B., Schultz N., Berger M.F., Sander C., Taylor B.S., Ghossein R., Ganly I., Fagin J.A. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2016; 126(3): 1052–66. doi: 10.1172/JCI85271.

33. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Elez-Fernandez M.E., Italiano A., Hofheinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veronese M.L., Tabernero J., Baselga J. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015; 373(8): 726–36. doi: 10.1056/NEJMoa1502309. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1585.

34. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Cho J.Y., Schellens J.H.M., Soria J.C., Wen P.Y., Zielinski C., Cabanillas M.E., Urbanowitz G., Mookerjee B., Wang D., Rangwala F., Keam B. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(1): 7–13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.

35. Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J., Garbe C., Jowary T., Hauschild A., Chiarion-Sileni V., Lebbe C., Mandalà M., Millward M., Arance A., Bondarenko I., Haanen J.B.A.G., Hansson J., Utikal J., Ferraresi V., Mohr P., Probachai V., Schadendorf D., Nathan P., Robert C., Ribas A., Davies M.A., Lane S.R., Legos J.J., Mookerjee B., Grob J.J. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017; 28(7): 1631–39. doi: 10.1093/annonc/mdx176. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019; 30(11): 1848. doi: 10.1093/annonc/mdz221.

36. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Cho J.Y., Schellens J.H.M., Soria J.C., Wen P.Y., Zielinski C.C., Cabanillas M.E., Boran A., Ilankumaran P., Burgess P., Romero Salas T., Keam B. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol.* 2022; 33(4): 406–15. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.014.

37. Wang J.R., Zafereo M.E., Dadu R., Ferrarotto R., Busaidy N.L., Lu C., Ahmed S., Gule-Monroe M.K., Williams M.D., Sturgis E.M., Goepfert R.P., Gross N.D., Lai S.Y., Gunn G.B., Phan J., Rosenthal D.I., Fuller C.D., Morrison W.H., Iyer P., Cabanillas M.E. Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in BRAFV600E-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2019; 29(8): 1036–43. doi: 10.1089/thy.2019.0133.

38. *FDA grants accelerated approval to dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation* [Internet]. Food and Drug Administration (FDA). 2022. [cited 2024 Jul 10]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-dabrafenib-combination-trametinib-unresectable-or-metastatic-solid>.

39. *Pembrolizumab (Keytruda) 5-10-2017* [Internet]. Food and Drug Administration (FDA). 2017. [cited 2024 Jul 10]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/pembrolizumab-keytruda-5-10-2017>.

40. Capdevila J., Wirth L.J., Ernst T., Ponce Aix S., Lin C.C., Ramlau R., Butler M.O., Delord J.P., Gelderblom H., Ascierto P.A., Fasolo A., Führer D., Hütter-Krönke M.L., Forde P.M., Wrona A., Santoro A., Sadow P.M., Szpakowski S., Wu H., Bostel G., Faris J., Cameron S., Varga A., Taylor M. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020; 38(23): 2620–27. doi: 10.1200/JCO.19.02727.

41. Lorch J.H., Barletta J., Nehs M., Uppaluri R., Alexander E.K., Haddad R.I., Hanna G.J., Margalit D.N., Tishler R.B., Schoenfeld J., Goguen L.A., Jabiev A., Sorensen M.J., Ahmadi S., Marqusee E., Kim M.I., Stanizzi D., Harris E., Kacew A., Barbie D.A. A phase II study of nivolumab (N) plus ipilimumab (I) in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer (RAIR DTC) with exploratory cohorts in anaplastic (ATC) and medullary thyroid cancer (MTC). *J Clin Oncol.* 2020; 38(s15): 6513. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.6513.

42. Dierks C., Seufert J., Aumann K., Ruf J., Klein C., Kiefer S., Rasser M., Boerries M., Zielke A., la Rosee P., Meyer P.T., Kroiss M., Weißenberger C., Schumacher T., Metzger P., Weiss H., Smaxwil C., Laubner K., Duyster J., von Bubnoff N., Miething C., Thomsch O. Combination of Lenvatinib and Pembrolizumab Is an Effective Treatment Option for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2021; 31(7): 1076–85. doi: 10.1089/thy.2020.0322.

43. Dierks C., Ruf J., Seufert J., Kreissl M., Klein C., Spitzweg C., Kroiss M., Thomsch O., Lorenz K., Zielke A., Miething C. 1646MO Phase II ATLEP trial: Final results for lenvatinib/pembrolizumab in metastasized anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Ann Oncol.* 2022; 33(s7).

44. Cabanillas M.E., Ferrarotto R., Garden A.S., Ahmed S., Busaidy N.L., Dadu R., Williams M.D., Skinner H., Gunn G.B., Grosu H., Iyer P., Hofmann M.C., Zafereo M. Neoadjuvant BRAF- and Immune-Directed Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2018; 28(7): 945–51. doi: 10.1089/thy.2018.0060.

45. Hamidi S., Iyer P.C., Dadu R., Gule-Monroe M.K., Maniakas A., Zafereo M.E., Wang J.R., Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Checkpoint Inhibition in Addition to Dabrafenib/Trametinib for BRAFV600E-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2024; 34(3): 336–46. doi: 10.1089/thy.2023.0573.

46. Cohen E.E., Rosen L.S., Vokes E.E., Kies M.S., Forastiere A.A., Worden F.P., Kane M.A., Sherman E., Kim S., Bycott P., Tortorici M., Shalinsky D.R., Liau K.F., Cohen R.B. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008; 26(29): 4708–13. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9566.

47. Gupta-Abramson V., Troxel A.B., Nellore A., Puttaswamy K., Redlinger M., Ransone K., Mandel S.J., Flaherty K.T., Loevner L.A., O'Dwyer P.J., Brose M.S. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(29): 4714–19. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3279.

48. Savvides P., Nagaiah G., Lavertu P., Fu P., Wright J.J., Chapman R., Wasman J., Dowlati A., Remick S.C. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2013; 23(5): 600–4. doi: 10.1089/thy.2012.0103.

49. Bible K.C., Suman V.J., Menejee M.E., Smallridge R.C., Molina J.R., Maples W.J., Karlin N.J., Traynor A.M., Kumar P., Goh B.C., Lim W.T., Bossou A.R., Isham C.R., Webster K.P., Kukla A.K., Bieber C., Burton J.K., Harris P., Erlichman C.; Mayo Phase 2 Consortium; Mayo Clinic Endocrine Malignancies Disease Oriented Group. A multi-institutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 3179–84. doi: 10.1210/jc.2012-1520.

50. Takahashi S., Kiyota N., Yamazaki T., Chayahara N., Nakano K., Inagaki L., Toda K., Enokida T., Minami H., Imamura Y., Fukuda N., Sasaki T., Suzuki T., Ikezawa H., Dutcus C.E., Tahara M. A Phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib with advanced thyroid cancer. *Future Oncol.* 2019; 15(7): 717–26. doi: 10.2217/fo-2018-0557.

51. Sugitani I., Onoda N., Ito K.I., Suzuki S. Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma: the Fruits from the ATC Research Consortium of Japan. *J Nippon Med Sch.* 2018; 85(1): 18–27. doi: 10.1272/jnms.2018\_85-3.

52. Wirth L.J., Brose M.S., Sherman E.J., Licitra L., Schlumberger M., Sherman S.I., Bible K.C., Robinson B., Rodien P., Godbert Y., De La Fouchardiere C., Newbold K., Nutting C., Misir S., Xie R., Almonte A.,

Ye W., Cabanillas M.E. Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial of Lenvatinib for the Treatment of Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39(21): 2359–66. doi: 10.1200/JCO.20.03093.

53. Wagle N., Grabiner B.C., Van Allen E.M., Amin-Mansour A., Taylor-Weiner A., Rosenberg M., Gray N., Barletta J.A., Guo Y., Swanson S.J., Ruan D.T., Hanna G.J., Haddad R.I., Getz G., Kwiatkowski D.J., Carter S.L., Sabatini D.M., Jänne P.A., Garraway L.A., Lorch J.H. Response and acquired resistance to everolimus in anaplastic thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(15): 1426–33. doi: 10.1056/NEJMoa1403352.

54. Schneider T.C., de Wit D., Links T.P., van Erp N.P., van der Hoeven J.J., Gelderblom H., Roozen I.C., Bos M., Corver W.E., van Wezel T., Smit J.W., Morreau H., Guchelaar H.J., Kapiteijn E. Everolimus in Patients With Advanced Follicular-Derived Thyroid Cancer: Results of a Phase II Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(2): 698–707. doi: 10.1210/jc.2016-2525. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(6): 2125. doi: 10.1210/jc.2017-00661.

55. Pennell N.A., Daniels G.H., Haddad R.I., Ross D.S., Evans T., Wirth L.J., Fidas P.H., Temel J.S., Gurubhagavatula S., Heist R.S., Clark J.R., Lynch T.J. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid.* 2008; 18(3): 317–23. doi: 10.1089/thy.2007.0120.

56. Godbert Y., Henriques de Figueiredo B., Bonichon F., Chibon F., Hostein I., Pérot G., Dupin C., Daubech A., Belleannée G., Gros A., Ita-

iano A., Soubeyran I. Remarkable Response to Crizotinib in Woman With Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33(20). doi: 10.1200/JCO.2013.49.6596.

57. Leroy L., Bonhomme B., Le Moulec S., Soubeyran I., Italiano A., Godbert Y. Remarkable Response to Ceritinib and Brigatinib in an Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Anaplastic Thyroid Carcinoma Previously Treated with Crizotinib. *Thyroid.* 2020; 30(2): 343–44. doi: 10.1089/thy.2019.0202.

58. Sheth S., Lu R., Zhu H., Ugwu E., Qin F., Morton H., Steffen M., Miles C., Winters E., Lai S., Kang H., Khanna V., Khan S. Phase II trial of Abemaciclib in Unresectable or Metastatic Anaplastic Thyroid Cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2024; 118(5). doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.01.184.

59. Maniakas A., Dadu R., Busaidy N.L., Wang J.R., Ferrarotto R., Lu C., Williams M.D., Gunn G.B., Hofmann M.C., Cote G., Sperling J., Gross N.D., Sturgis E.M., Goepfert R.P., Lai S.Y., Cabanillas M.E., Zafereo M. Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000–2019. *JAMA Oncol.* 2020; 6(9): 1397–404. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3362.

Поступила/Received 03.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 12.11.2024

Принята к публикации/Accepted 18.11.2024

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Джелялов Эрнест Серверович**, онколог онкологического отделения № 2 (торако-абдоминальной онкологии и противоопухолевой лекарственной терапии с койками общей хирургии), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7261-2325. Researcher ID (WOS): KYP-5609-2024. Author ID (Scopus): 57881611400. ORCID: 0000-0002-2571-243X.

**Слепцов Илья Валерьевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист Клиники по эндокринологии, хирург, эндокринолог, онколог хирургического (эндокринологического) отделения, заведующий кафедрой эндокринной хирургии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2481-4331. Researcher ID (WOS): F-1670-2019. Author ID (Scopus): 57216017997. ORCID: 0000-0002-1903-5081.

**Черников Роман Анатольевич**, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим (эндокринологическим) отделением, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7093-1088. Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021. ORCID: 0000-0002-3001-664X.

**Тимофеева Наталья Игоревна**, кандидат медицинских наук, онколог хирургического (эндокринологического) отделения, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7693-0665. Researcher ID (WOS): AAZ-1032-2021. Author ID (Scopus): 57215861367. ORCID: 0000-0001-6594-8845.

**Белоусов Александр Михайлович**, кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части (хирургия и онкология), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2842-7325. Researcher ID (WOS): LDG-6733-2024. Author ID (Scopus): 57218703128. ORCID: 0000-0002-2274-8170.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Джелялов Эрнест Серверович**: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

**Слепцов Илья Валерьевич**: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи статьи.

**Черников Роман Анатольевич**: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

**Тимофеева Наталья Игоревна**: анализ полученных данных.

**Белоусов Александр Михайлович**: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

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 и добросовестностью любой части работы.

### Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ABOUT THE AUTHORS

**Ernest S. Dzheljalov**, MD, Oncologist, Oncology Department No. 2, Saint Petersburg State University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): KYP-5609-2024. Author ID (Scopus): 57881611400. ORCID: 0000-0002-2571-243X.

**Ilya V. Sleptsov**, MD, DSc, Professor, Chief Specialist of Endocrinology Clinic, Surgeon, Endocrinologist, Oncologist, Surgical (Endocrinology) Department, Head of Endocrine Surgery Department of Medical Institute, Saint Petersburg State University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): F-1670-2019. Author ID (Scopus): 57216017997. ORCID: 0000-0002-1903-5081.

**Roman A. Chernikov**, MD, DSc, Head of Surgery (Endocrinology) Department, Saint Petersburg State University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021. ORCID: 0000-0002-3001-664X.

**Natalia I. Timofeeva**, MD, PhD, Oncologist, Surgery (Endocrinology) Department, Saint Petersburg State University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAZ-1032-2021. Author ID (Scopus): 57215861367. ORCID: 0000-0001-6594-8845.

**Alexander M. Belousov**, MD, PhD, Deputy Director for Medical Affairs (Surgery and Oncology), Saint Petersburg State University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): LDG-6733-2024. Author ID (Scopus): 57218703128. ORCID: 0000-0002-2274-8170.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Ernest S. Dzhelialov**: writing of the manuscript, reviewing publications on the topic.

**Ilya V. Sleptsov**: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing of the manuscript.

**Roman A. Chernikov**: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained.

**Natalia I. Timofeeva**: data analysis.

**Alexander M. Belousov**: data analysis, review of publications on the topic of the article.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

#### **Funding**

*This study required no funding.*

#### **Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*