

Для цитирования: Никифорович П.А., Слащук К.Ю., Тимофеева Н.И., Поляков А.П., Слепцов И.В., Рейнберг М.В., Черников Р.А. Анапластический рак щитовидной железы. Современное состояние проблемы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 133–143. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-133-143

For citation: Nikiforovich P.A., Slashchuk K.Yu., Timofeeva N.I., Polyakov A.P., Sleptsov I.V., Reinberg M.V., Chernikov R.A. Anaplastic thyroid cancer: current state of the problem. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 133–143. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-133-143

АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

П.А. Никифорович¹, К.Ю. Слащук¹, Н.И. Тимофеева², А.П. Поляков³,
И.В. Слепцов^{2,4}, М.В. Рейнберг¹, Р.А. Черников²

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России

Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

²Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского
государственного университета

Россия, 190103, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

⁴Общество с ограниченной ответственностью «Северо-Западный медицинский центр»
Россия, 197374, г. Санкт-Петербург, ул. Савушкина, 124

Аннотация

Цель исследования – обобщить современные данные об анапластическом раке щитовидной железы (АРЩЖ), одном из самых агрессивных видов солидных опухолей. **Материал и методы.** Проведен научный обзор литературы с использованием баз данных Medline, Cochrane Library, E-library преимущественно за последние 10 лет. Из 153 статей для написания статьи было отобрано 46. **Результаты.** Основные клинические проявления АРЩЖ связаны с компрессией органов шеи, быстрым местным распространением и развитием отдаленных метастазов. Хирургическое вмешательство, хотя и является основным методом лечения, часто невозможно из-за диагностики рака уже на поздних стадиях на момент первичного выявления. Таргетная терапия, нацеленная на мутацию $BRAF^{V600E}$, демонстрирует обнадеживающие результаты и рассматривается как перспективное направление для улучшения выживаемости пациентов. **Заключение.** Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода к лечению АРЩЖ, которое должно быть акцентировано на хирургическом вмешательстве и неоадьювантной терапии; последняя может улучшить прогнозы пациентов на нерезектабельных стадиях на момент выявления заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимальных подходов к лечению и повышения эффективности существующих методов терапии.

Ключевые слова: анапластический рак, щитовидная железа, онкология, хирургия, адьювантная терапия, таргетная терапия, BRAF.

ANAPLASTIC THYROID CANCER: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

P.A. Nikiforovich¹, K.Yu. Slashchuk¹, N.I. Timofeeva², A.P. Polyakov³,
I.V. Sleptsov^{2,4}, M.V. Reinberg¹, R.A. Chernikov²

¹Endocrinology Research Center

11, Dmitriy Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia

²N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University

154, Fontanka Emb., Saint Petersburg, 190103, Russia

³P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

⁴North-West Medical Centre

124, Savushkina St., Saint Petersburg, 197374, Russia

Abstract

Objective: to summarize current data on anaplastic thyroid cancer (ATC), one of the most aggressive forms of solid tumors. **Material and Methods.** A scientific literature review was conducted using the Medline, Cochrane Library, and E-library databases, primarily focusing on studies from the last 10 years. Out of 153 articles, 45 were selected for this review. **Results.** The primary clinical manifestations of ATC are associated with compression of structures in the neck, rapid growth, and the development of distant metastases. Although surgery remains the mainstay of treatment, it is often unfeasible due to the advanced stage of cancer at the time of diagnosis. Targeted therapy for *BRAF*^{V600E}-muted ATC shows encouraging results and is considered a promising strategy for improving survival outcomes. **Conclusion.** This review highlights the importance of a multidisciplinary approach to the management of ATC, with a focus on surgery and neoadjuvant therapy. Neoadjuvant therapy may improve the prognosis for patients with unresectable tumors at the time of diagnosis. Further research is required to refine optimal treatment strategies and enhance the efficacy of existing therapies.

Key words: anaplastic thyroid cancer, thyroid, oncology, surgery, adjuvant therapy, targeted therapy, *BRAF*.

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – одна из самых агрессивных солидных опухолей – представляет собой злокачественное новообразование щитовидной железы, состоящее из недифференцированных клеток (классификация опухолей эндокринной системы ВОЗ 2022) [1]. В отличие от клеток высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ), клетки АРЩЖ не сохраняют никаких биологических особенностей или функций нормальных фолликулярных клеток, таких как поглощение йода, синтез тиреоглобулина (ТГ) и зависимость от ТТГ, последнее определяет рост и биосинтетические функции тироцитов [2]. Клиническое течение АРЩЖ характеризуется выраженным местным ростом опухоли, высокой частотой регионарного и отдаленного метастазирования с быстрым летальным исходом.

Эпидемиология

Анапластический рак щитовидной железы – очень редкое злокачественное новообразование, на долю которого приходится 1–2 % от всех видов рака щитовидной железы [3]. Средняя продолжительность жизни составляет примерно 6 мес, только 10–15 % больных выживают в течение 2 лет после установления диагноза [4], как правило,

это пациенты с локализованными формами АРЩЖ (IVa стадия). Согласно информации базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), 40 % смертности, связанной со злокачественными новообразованиями щитовидной железы, относится к АРЩЖ [5].

Этиология

У части пациентов с АРЩЖ при патоморфологическом исследовании были обнаружены компоненты ВДРЩЖ, что привело к формированию концепции «анапластической трансформации». Суть данной концепции заключается в том, что любой дифференцированный рак щитовидной железы под воздействием мутационных изменений может преобразоваться в анапластический. По разным данным, взаимосвязь и трансформация дифференцированного и анапластического рака щитовидной железы варьируются от 23 до 90 %. Случаи развития АРЩЖ без первичной опухоли (особенно у пациентов моложе 50 лет) подтверждают гипотезу о прямом преобразовании нормальной фолликулярной клетки в полностью недифференцированную – анапластическую. В исследовании I. Landa et al. [6] у всех пациентов с TP53-положительным АРЩЖ не было выявлено других мутаций, которые описаны при ВДРЩЖ.

Таблица 1/Table 1

Анапластический рак. Классификация TNM
Anaplastic thyroid cancer. TNM Classification

Стадия IVA/Stage IV A	T1-3a	N0/Nx	M0
	T1-3a	N1	M0
Стадия IVB/Stage IV B	T3b	N любая/any N	M0
	T4a-b	N любая/any N	M0
Стадия IVC/Stage IV C	T любая/any T	N любая/any N	M1

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Классификация TNM

Американский объединенный комитет по раку (AJCC) определяет все случаи АРЩЖ как IV стадию. К стадии IVA относятся интратиреоидные опухоли (T1a–T3a) без поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов (N0 и M0), опухоли стадии IVB характеризуются выраженным экстраиреоидным распространением (T3b–T4b; любое N и M0). В стадию IVC включены опухоли любого местного распространения с отдаленным метастазированием (любой T, любой N, M1) [7] (табл. 1).

Клиническая картина

Наиболее частыми клиническими проявлениями АРЩЖ являются симптомы, связанные с компрессией органов шеи: охриплость, боль в шее, дисфагия, одышка и стрidor [8]. Примерно у 97 % пациентов с АРЩЖ отмечено быстрое увеличение массы щитовидной железы с удвоением объема опухоли в течение 1 нед [8]. Поражение опухолью регионарных лимфатических узлов и инвазия опухоли в возвратный гортанный нерв отмечаются у 40 и 30 % пациентов соответственно [9]. Опухоль также может поражать соседние анатомические структуры, такие как мышцы (65 %), трахея (46 %), пищевод (44 %) и гортань (13 %) [10]. Отдаленные метастазы обнаруживаются примерно у половины больных на момент постановки диагноза и еще у 25 % развиваются во время болезни [10]. Чаще всего отдаленные метастазы развиваются в легких (80 %), костях (6–16 %) и головном мозге (5–13 %) [11, 12]. Нередкая причина смерти пациентов – быстрое местное прогрессирование АРЩЖ, приводящее к удушью.

Инструментальная диагностика

Основные задачи инструментальной диагностики при АРЩЖ – оценить распространенность опухоли, возможность ее полного удаления, эффективность лечения и выявить рецидив заболевания. Чаще всего для этого используются ультразвуковое исследование шеи, компьютерная томография, эзофагоскопия и бронхоскопия. При УЗИ шеи возможно оценить размеры первичной опухоли щитовидной железы, поражение центральных и боковых

групп лимфатических узлов шеи, выполнить под контролем УЗИ тонкоигольную аспирационную биопсию и трепанбиопсию опухоли с последующим цитологическим и иммуногистохимическим исследованием для подтверждения предположительного клинического диагноза анапластической карциномы. При подозрении на инвазию пищевода/трахеи необходимо эндоскопическое исследование (бронхоскопия и эзофагоскопия), дополненное биопсией тканей из места инвазии с последующим морфологическим исследованием.

КТ с внутривенным контрастированием в режиме «все тело» позволяет точно определить границы первичной опухоли, количество и размеры пораженных регионарных лимфоузлов, оценить вовлечение в опухолевый процесс сосудов, трахеи, пищевода, выявить отдаленные метастазы.

ПЭТ/КТ, в дополнение к стандартным диагностическим методикам, помогает наблюдать за метаболическим и рентгенологическим ответом на лечение, на ранних стадиях выявлять рецидив/прогрессирование заболевания. Для АРЩЖ ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ обладает наивысшими показателями чувствительности (до 100 %) и специфичности (до 90 %) по сравнению со стандартными рентгенологическими методиками, что позволяет выявлять значимо большее количество очагов. Ограничивающая разрешающая способность ПЭТ/КТ томографа – визуализация образований менее 5–6 мм, особенно в легких или печени [13, 14]. При наблюдении важно сравнивать динамику размеров опухолевых очагов при ПЭТ/КТ и КТ в виде одностипных исследований (нативных или после внутривенного контрастирования).

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием выполняется первым этапом, но с точки зрения морфологической диагностики поставить диагноз агрессивной формы рака на основании клеточного материала зачастую крайне сложно. Поэтому во всех случаях, подозрительных на АРЩЖ, необходимо выполнять толстоигольную биопсию с получением столбиков ткани для последующих гистологического и иммуногистохимического исследований, а также определения генетических мутаций. Во время проведения толстоигольной биопсии важно под УЗИ контролем выбирать

опухолевые участки для забора материала, представленные солидным компонентом, избегая зон некроза [15].

Существует консенсус в отношении того, что при выявлении диагноза АРЩЖ анализ на наличие мутации *BRAF^{V600E}* следует проводить на ранней стадии и в срочном порядке. Экспресс-тестирование *BRAF* может быть выполнено с помощью ИГХ [16]. Что позволяет в максимально короткий срок выделить группу пациентов с *BRAF^{V600E}*-положительным АРЩЖ, с ожидаемой высокой эффективностью таргетной терапии, значимо влияющей на общую выживаемость (ОВ).

Определение резектабельности опухоли

Абсолютно нерезектабельными (R2) могут считаться случаи инвазии опухоли в общую сонную или внутреннюю яремную вену, верхнюю полую вену, сосуды верхнего средостения, превертебральной фасции, пищевод. Изолированное вовлечение мышечных структур, трахеи, гортани, нервов (например, возвратный гортанный, блуждающий и диафрагмальный, грудино-ключично-сосцевидная мышца) требует индивидуального подхода с учетом распространенности заболевания, молекулярно-генетического статуса опухоли, ранее проведенного лечения, соматического статуса пациента, опыта хирурга и возможности достичь резектабельности R0/R1 без риска жизнеугрожающих осложнений [17].

Патоморфологические характеристики АРЩЖ

Анапластический рак щитовидной железы – это высокоинвазивная опухоль, с инфильтрацией прилегающих тканей щитовидной железы и других тканей, некрозом, выраженной митотической активностью, атипичными митозами, значительным ядерным плеоморфизмом и инвазией в лимфатические и кровеносные сосуды, что характеризует ее как опухоль с высоким потенциалом отдаленного метастазирования. Он характеризуется высокой степенью клеточной пролиферации независимо от морфологического подтипа. Соответственно, ожидаются высокая частота митозов (>1 митоза) и высокие индексы пролиферации Ki67 (обычно >30 %) [18], а отсутствие пролиферации предполагает альтернативный диагноз. Атипичные митозы также очень распространены, что отражает нестабильность генома, лежащую в основе развития АРЩЖ. Анапластический рак щитовидной железы может быть эпителиоидным [19], веретенообразным [20], гигантоклеточным [20], плеоморфным [20], малоклеточным [20], рабдоидным [21], ангиоматоидным [20] или плоскоклеточным [20] (по данным обновленной классификации ВОЗ, плоскоклеточный рак щитовидной железы в настоящее время принято классифицировать как морфологический подтип АРЩЖ).

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ)

Тиреоид-специфические белки, такие как тиреоглобулин (ТГ) и тиреоидный фактор транскрипции 1 (ТТФ-1), отсутствуют в АРЩЖ, что отражает недифференцированную природу опухоли [20]. Значительная экспрессия ТГ или ТТФ-1 указывает на более высокие уровни дифференцировки щитовидной железы, что делает другие диагнозы более вероятными. ИГХ-окрашивание на PAX8 следует интерпретировать в правильном морфологическом контексте в комбинации панели маркеров ИГХ. Также АРЩЖ должен иметь индекс пролиферации Ki67 не менее 30 %, но чаще всего значительно выше [20].

Наличие мутации *TP53* является молекулярным признаком АРЩЖ [22]. Соответственно, ИГХ экспрессии белка p53 может предсказать соматическую мутацию *TP53* [18]. Хотя мутация *TP53* не является специфичной для АРЩЖ, поскольку встречается во многих новообразованиях высокой степени злокачественности, аномальная иммунореактивность p53 может подтвердить диагноз АРЩЖ. Стандартная панель маркеров ИГХ для оценки подозрения на АРЩЖ и результатов по сравнению с другими опухолями представлена в табл. 2.

Молекулярно-генетические факторы

Мутации *BRAF*, *NRAS* и *HRAS*, которые встречаются примерно в 60, 8,5 и 3,5 % при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) [23], могут быть обнаружены с большей частотой в опухолях АРЩЖ, содержащих участки ВДРЩЖ, чем в опухолях ВДРЩЖ [24], – *RAS* (10–50 %) и *BRAF* (10–50 %) соответственно. Таким образом, процесс дедифференцировки может быть вызван прогрессивным накоплением соматических мутаций в генах, связанных со злокачественными новообразованиями. Мутации, принимающие участие в дедифференцировке ВДРЩЖ, можно разделить на ранние мутации (*BRAF*, *RAS*, *NTRK*, *RET/PTC*), возникающие в ВДРЩЖ, и поздние мутации (*TERT* (30–75 %), *TP53* (40–80 %), *PIK3CA* (5–25 %), *PTEN* (10–25 %), *EIF1AX* (5–15 %)), приводящие к переходу ВДРЩЖ в НРЩЖ и АРЩЖ [25]. По сравнению с ВДРЩЖ, который характеризуется взаимовключающими драйверными мутациями p53 [23], генетический профиль АРЩЖ может определяться наличием двух или более мутаций [6].

Лечение АРЩЖ

Хирургическое лечение

Определение показаний к хирургическому лечению АРЩЖ зависит от множества факторов: распространенность заболевания, состояние дыхательных путей, возможность проведения хирургического лечения с сохранением качества жизни пациентов (без ларингэктомии), функциональный

Таблица 2/Table 2

Панель рутинных иммуногистохимических маркеров для оценки предполагаемого анапластического рака щитовидной железы и ожидаемых результатов по сравнению с другими типами опухолей ИГХ

A panel of routine immunohistochemical markers for evaluating suspected anaplastic thyroid carcinoma and their anticipated diagnostic outcomes in comparison with other tumor types (IHC)

ИГХ маркер/ ICH marker	ВДРЦЖ/ WDTC	НРЦЖ/ PDTC	АРЦЖ/ ATC	МРЦЖ/ MTC	Лимфома/ Lymphoma
Пан-цитокератин (СКпан)/ Pan-cytokeratin (СКпан)	+++	+++	+++/-	+++	—
ТГ/TG	+++	+/-	-	-	—
TTF-1	+++	+/-	-	+/-	—
BRAF ^{V600E}	+/-	-/+	-/+	-	—
PAX8	+++	+++	+/-	+/-	+/-
Ki67	<5 %	5–30 %	>30 %	<20 %	Вариабельно/Variable
Кальцитонин/Calcitonin	—	—	—	+++/-	—
РЭА/CEA	—	—	—	+++	—
p53/p53	- (редко+)/ (rarely +)	-/+	+/-	—	+/-
CD45/CD45	—	—	—	—	+++

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors

статус пациента (ECOG, пятибалльная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного), возможность назначения неoadъювантной лекарственной терапии.

Резектабельный АРЦЖ

Резекция R0/R1 является единственной целью операции у пациентов с местнораспространенным АРЦЖ IVA. У 10 % пациентов с АРЦЖ опухоль располагается интратиреоидно, еще более редко (2–6 % случаев) АРЦЖ выявляется при морфологическом исследовании щитовидной железы по поводу ВДРЦЖ [25]. Тиреоидэктомия (48,6 %) с шейной лимфодиссекцией (59 %) (при этом ларингэктомия/фарингэктомия была выполнена у 1,7 % пациентов как часть операции) – наиболее распространенный объем хирургического лечения при АРЦЖ. Данный объем хирургического лечения является оптимальным у пациентов с резектабельной опухолью.

Данных об исходах гемитиреоидэктомии у пациентов с резектабельным АРЦЖ (нормальная контралатеральная доля на предоперационном УЗИ) недостаточно, целесообразно рассмотреть вопрос о выполнении гемитиреоидэктомии при поражении опухолью одной доли щитовидной железы, повреждении ипсилатерального возвратного гортанного нерва или при отсутствии идентификации ипсилатеральных паращитовидных желез, с целью сохранения качества жизни и снижения риска развития двухстороннего пареза гортани и постоянного гипопаратиреоза [26].

В настоящий момент метаанализа, доказывающего влияние хирургического лечения на вы-

живаемость пациентов с АРЦЖ, не существует. Так, в метаанализе К.С. Bible et al. [26] большинство исследований, в которых оценивается роль хирургического вмешательства в АРЦЖ, описывают улучшение исходов после хирургического вмешательства, однако критерии включения в эти исследования были некорректны и могли повлиять на более благоприятные исходы: включались наиболее здоровые пациенты с наименее распространенным опухолевым процессом, не оценивалась резектабельность опухоли и все исследования были ретроспективными.

Нерезектабельный АРЦЖ

Резекция в объеме R2 возможна только с целью паллиативного лечения при риске обструкции дыхательных путей или пищевода у пациентов с генерализованным АРЦЖ IVB–IVC стадии. Трахеостомия выполняется у пациентов с развивающейся обструкцией дыхательных путей при невозможности выполнения другого объема хирургического вмешательства.

По данным Т. Hölting et al. [27], пациенты, перенесшие профилактическую трахеостомию, имели более низкую общую выживаемость в (2 мес) по сравнению с 5 мес у пациентов, которым не была выполнена трахеостомия. По данным О. Nilsson et al. [28], число пациентов, нуждающихся в трахеостомии, резко сократилось за последние четыре десятилетия при надлежащем применении лучевой терапии (ЛТ). В исследовании из 26 пациентов только 1 пациенту потребовалась трахеостомия, что позволяет предположить, что разумно используемая ЛТ может помочь избежать профилактической трахеостомии [6].

Лучевая терапия и системная химиотерапия (ХТ)

Учитывая высокую скорость прогрессирования АРЦЖ, целесообразно начинать ХТ как можно раньше. ЛТ следует начинать после заживления послеоперационной раны и при статусе ECOG (2–0) пациента. Планирование ЛТ следует начинать через 2–3 нед после операции при уменьшении послеоперационного отека. Химиотерапия может быть начата быстрее после операции, чем ЛТ, поскольку для ее безопасного применения требуется меньшая степень заживления операционной раны. В моноцентровом исследовании N. Prasongsook et al. сообщается, что среднее время от операции до химиотерапии составляет 19 дней, а среднее время от операции до начала лучевой терапии – 27 дней [29].

Предоперационная ЛТ

Проведение предоперационной ЛТ не показало преимущества в выживаемости у пациентов с АРЦЖ [30]. В литературе доказанной роли неoadъювантной химиолучевой терапии на момент написания данной работы не найдено. Доступные научные исследования оценивают небольшие выборки ретроспективных пациентов. В опубликованных исследованиях всегда присутствует элемент предвзятости при выборе случая; неизменно пациенты с лучшим функциональным состоянием ECOG, более молодым возрастом и менее распространенным заболеванием получают более агрессивную комбинированную терапию.

Послеоперационная ЛТ

По данным базы SEER, включающей 516 пациентов, по данным многофакторного анализа, наряду с возрастом только комбинированное использование хирургического лечения и ЛТ было идентифицировано как независимый предиктор ОВ [31]. Учитывая большое количество пациентов и популяционный характер исследования, это самые убедительные и наименее предвзятые данные, доступные в настоящее время. Метаанализ 17 ретроспективных исследований, включавших 1 147 пациентов, также показал, что послеоперационная ЛТ + хирургическое лечение снижают риск смерти по сравнению с только хирургическим вмешательством [32].

Менее изученным методом, ввиду ограниченного количества установок (циклотронов) в мире, является применение нейтронно-фотонной терапии. Преимуществом такой терапии является отсутствие влияния на критические органы, снижение риска местного рецидива. Исследователями из г. Томска проведено экспериментальное лечение 15 пациентов с АРЦЖ: спустя 10–14 дней после хирургического лечения проводился послеоперационный курс НФТ с СОД 50–55 ИзоГр на область ложа ЩЖ и область удаленных метастатических лимфоузлов. Медиана выживаемости составила 14,4 мес, что больше, чем при стандартной лучевой

терапии, согласно данным зарубежных исследователей, что позволяет рассматривать такую терапию как одну из опций послеоперационного ведения пациентов с АРЦЖ [33].

Лучевая терапия у нерезектабельных пациентов

В работе N. Prasongsook et al. среди пациентов со стадией IVC общая выживаемость не различалась в зависимости от отсутствия/наличия ЛТ после хирургического лечения, таким образом, у пациентов с изначально нерезектабельным заболеванием химиолучевая терапия (ХЛТ) без применения таргетной терапии очень редко приводит к ответу опухоли на лечение и появлению возможности дальнейшего хирургического лечения [29]. Вопрос локального контроля до сих пор спорный, поскольку все подобные исследования являются ретроспективными с систематической ошибкой отбора; пациенты с менее распространенным заболеванием, лучшим функциональным состоянием и лучшими ожидаемыми результатами с большей вероятностью будут получать высокодозную лучевую терапию.

Таргетная терапия

Учитывая агрессивный характер опухоли, быстрое начало лечения имеет решающее значение для пациентов. Исторически основными группами препаратов были антрациклины (доксорубин) и таксаны (паклитаксел, доцетаксел), однако данная терапия обладает умеренной и временной клинической эффективностью при распространенном АРЦЖ [34]. Выживаемость пациентов со стадией IVC и нерезектабельным вариантом IVB, АРЦЖ не превышает 3 мес. Единственным вариантом продления жизни является поиск потенциальных мишеней воздействия на опухолевые клетки – таргетной терапии. Таргетная терапия требует удовлетворительного общего состояния пациента по шкале ECOG (0–2), а также, как правило, способности пациентов проглатывать таблетки/капсулы, потому что дисфагия является нередким явлением при распространенном АРЦЖ. Данные ограничения могут приводить к систематической ошибке результатов исследования. В случае отсутствия ответа на проводимую таргетную терапию или ее недоступности цитотоксическая химиотерапия остается единственным системным терапевтическим вариантом [34].

BRAF^{V600E}-положительный АРЦЖ

Мутация *BRAF*^{V600E} является наиболее часто встречающейся мутацией в клетках АРЦЖ, наблюдаемой в 50–70 % случаев [35]. В мае 2018 г. комбинация ингибиторов *BRAF/MEK*, дабрафениб плюс траметиниб, была одобрена FDA США для пациентов с АРЦЖ, имеющих мутацию гена *BRAF*^{V600E}. Терапия, направленная на ген *BRAF*, может вызвать клинически значимую регрессию опухоли у этих пациентов. Последние данные

свидетельствуют о том, что хирургическое лечение после благоприятного ответа на неоадьювантную терапию ингибиторами *BRAF/MEK* может привести к заметному увеличению выживаемости у пациентов с АРЦЖ: 1-летняя ОВ – 94 % (n=20) [36]. Основной причиной является трансформация ранее нерезектабельной опухоли в резектабельную на фоне проведения терапии ингибиторами *BRAF/MEK* [37].

BRAF^{V600E}-отрицательный АРЦЖ

Лечение таких пациентов не отличается от стандартных подходов в лечении АРЦЖ. Генетическое тестирование должно быть сделано на ранней стадии диагностики, чтобы свести к минимуму задержку в начале системной терапии.

Перестройки генов NTRK, RET и ALK при АРЦЖ

Перестройки генов *NTRK* и *RET* являются редкими мутационными событиями, обнаруживаемыми в солидных опухолях, в том числе в ПРЦЖ, НРЦЖ, АРЦЖ, и почти всегда исключают другие драйверные мутации. Ингибиторы TRK, ларотректиниб и энтректиниб, одобрены FDA для лечения детей и взрослых с солидными опухолями с перестройками *NTRK*. Селективный ингибитор *RET*, селперкатиниб, также одобрен FDA в мае 2020 г. для пациентов с *RET/PTC* перестройками при раке щитовидной железы и легких, а также для пациентов с мутацией *RET* при медуллярном раке щитовидной железы. Учитывая немногочисленность данных пациентов с АРЦЖ в отношении селективных ингибиторов *RET* и *NTRK*, на данный момент рекомендовано их использование при АРЦЖ только в условиях клинических исследований либо off-label по решению врачебной комиссии.

Антиангиогенные препараты

Только один антиангиогенный препарат – Ленватиниб, мультикиназный ингибитор VEGFR 1–3, FGFR 1–4, PDGFR, RET (одобренный FDA для ВДРЦЖ) – продемонстрировал эффективность при АРЦЖ в проспективном клиническом исследовании, проведенном в Японии, и на этом основании одобрен для использования в этой стране [38]. Из 17 пациентов с АРЦЖ 4 (24 %) ответили на лечение, со средней ОВ в 10,6 мес. Другие ретроспективные исследования также показали некоторую эффективность при АРЦЖ [39]. Тем не менее запланированное подтверждающее исследование 2-й фазы, проведенное на пациентах с АРЦЖ через Международную группу по онкологии щитовидной железы, было закрыто на промежуточном анализе из-за отсутствия эффективности Ленватиниба.

Сорафениб, Акситиниб, Гефинитиниб и Пазопаниб, используемые в качестве монотерапии, не продемонстрировали результатов, что свидетельствует о том, что ингибиторы киназ в совокупности могут иметь небольшую эффективность в отношении

АРЦЖ [38, 40]. Российский опыт применения Ленватиниба на 24 пациентах с АРЦЖ показал увеличение ОВ до 15 мес [41].

Одним из основных ограничений использования антиангиогенных препаратов у пациентов с АРЦЖ является риск кровотечения в этой популяции пациентов, где опухоль часто прорастает в трахею, пищевод и крупные сосуды. Быстрое уменьшение опухоли в ходе лечения может привести к появлению кровотечения и/или формированию свища [42].

Иммунотерапия

Исследования показали, что АРЦЖ экспрессирует иммунные маркеры, такие как PD-L1, а иммунная инфильтрация является отличительной чертой этого заболевания [43]. Так, по данным P. Adam et al., высокая экспрессия PD-L1 TPS>50 % наблюдается у 42 % пациентов с АРЦЖ, что может быть потенциальным предиктором для эффективности иммунотерапии [44]. Хотя ингибиторы контрольных точек одобрены для лечения различных солидных опухолей, ни один из них не одобрен FDA специально для АРЦЖ.

В исследовании NCI-MATCH (National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice) в одном из первых достоверно оценено применение иммунотерапии при АРЦЖ. Пациенты с высоким уровнем экспрессии PD-L1 получали лечение пембролизумабом, ингибитором PD-1. Результаты исследования показали, что у некоторых пациентов регистрировался частичный ответ на лечение и уменьшение размеров опухоли. Хотя общий ответ на лечение был ограничен, полученные данные свидетельствуют о том, что ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, такие как пембролизумаб, могут быть полезными для подгруппы пациентов с АРЦЖ, имеющих высокий уровень экспрессии PD-L1. Схожие результаты были опубликованы в исследовании KEYNOTE-158.

В ходе РКИ NCT02404441 исследовался спартализумаб, в режиме 400 мг в/в каждые 4 нед, на 40 пациентах с АРЦЖ, из которых у 28 была выявлена экспрессия PD-L1, у 3 пациентов отмечался полный ответ на терапию, у 5 – частичный ответ (общий ответ на терапию составил 19 %), 24 пациента прогрессировали, у 8 пациентов исход был летальным. Ответ на PD-L1-ингибиторы был выше (>50 %) в группе пациентов с экспрессией PD-L1, и 1-летняя выживаемость составила 52,1 % [45].

Комбинированное лечение

Стоит помнить о том, что среднее время наступления терапевтического эффекта при использовании иммунотерапии в монорежиме, по разным источникам, может варьироваться от 1,5 до 2 мес, что является достаточно долгим, учитывая быстрое прогрессирование заболевания. Так, исследование по применению препарата пембролизумаб в монотерапии или его комбинации с ХЛТ было

преждевременно прекращено из-за быстрого летального исхода у трех обследованных пациентов [43]. Таким образом, поиск наиболее эффективной комбинации, сочетающей иммунотерапию и химио/таргетный компонент с управляемым профилем токсичности, является важной задачей.

На фоне умеренных успехов монотерапии исследователи начали изучать комбинированные подходы к лечению АРЩЖ. Одним из примеров является исследование, проведенное в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, которое изучало комбинацию пембролизумаба с таргетными препаратами, такими как ингибиторы киназ BRAF и MEK. В этом исследовании пациенты получали пембролизумаб в комбинации с таргетными агентами, что привело к более высоким показателям ответов на лечение и улучшению выживаемости по сравнению с монотерапией. Эти результаты подчеркивают важность комбинированных подходов и необходимость дальнейших исследований для оптимизации таких стратегий лечения.

В ретроспективном исследовании, проведенном в университетском медицинском центре Фрайбурга, анализировалась комбинация лenvатиниба и пембролизумаба у шести пациентов с метастатическим АРЩЖ и двух пациентов с низкодифференцированным раком щитовидной железы [46] with frequently increased tumor mutational burden (TMB). Лечение включало ежедневный прием лenvатиниба в дозах от 14 до 24 мг и пембролизумаба в фиксированной дозе 200 мг каждые 3 нед. Основные результаты исследования: лучший общий ответ (BOR) у пациентов с АРЩЖ составил 66 % полных ремиссий (4/6 CR), 16 % стабилизации болезни (1/6 SD) и 16 % прогрессирования болезни (1/6 PD); у пациентов с низкодифференцированным раком щитовидной железы был зарегистрирован частичный ответ (PR 2/2); медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,75 мес для всех пациентов и 16,5 мес для пациентов с АРЩЖ, с продолжительностью лечения от 1 до 40 мес; у 4 из 8 пациентов развились нежелательные явления III/IV степени, требующие снижения дозы или прекращения приема Лenvатиниба; медиана общей

выживаемости составила 18,5 мес, причем трое пациентов с АРЩЖ оставались живы, без рецидива на момент окончания исследования. Таким образом, на данное время результаты исследований показывают, что иммунотерапия может быть эффективной для части пациентов с АРЩЖ.

Заключение

Большая часть опубликованных зарубежных научных работ описывает либо ссылается на исследования с включением нерепрезентативных выборок. Современная классификация ВОЗ (2022) меняет определения АРЩЖ, что делает частично не актуальными прошлые работы. В процессе написания данного обзора мы выявили следующие расхождения:

1) распределение по стадиям не отражает реальной распространенности данных пациентов. В исследования включаются пациенты стадии IVA, IVB (R0/1), хотя в реальной клинической практике крайне редко данные пациенты представлены резектабельными вариантами АРЩЖ, большая часть пациентов представлены стадиями IVB, IVC. Таким образом, наиболее здоровым пациентам проводилось наиболее агрессивное лечение;

2) в клинические исследования включаются пациенты со статусом ECOG 0–1, а также те, кто мог проглатывать таблетированные формы лекарственных препаратов – данная категория больных редка в реальной клинической практике.

По-прежнему остаются нерешенными вопросы, связанные с определением места хирургического этапа как в комбинированном лечении пациентов с АРЩЖ, так и в самостоятельном варианте. Не определена роль мутации *BRAFV^{600E}* в прогнозировании течения АРЩЖ. Отсутствует оценка эффективности таргетной терапии и адекватных статистических показателей для оценки результатов лечения. Учитывая последние данные эффективности таргетной, иммунотерапии и их комбинации, уход от агрессивной хирургической практики в пользу таргетной/иммунотерапии при невозможности радикального хирургического лечения оказывается более эффективным.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baloch Z.W., Asa S.L., Barletta J.A., Ghossein R.A., Juhlin C.C., Jung C.K., LiVolsi V.A., Papotti M.G., Sobrinho-Simões M., Tallini G., Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022; 33(1): 27–63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.
2. Nikiforov Y.E. Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Endocr Pathol.* 2004; 15(4): 319–27. doi: 10.1385/ep:15:4:319.
3. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(4): 225–49. doi: 10.3322/caac.20006.
4. Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA.* 2006; 295(18): 2164–67. doi: 10.1001/jama.295.18.2164.
5. *Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer*: SEER National Cancer Institute [Internet]. [cited 01.08.2025]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
6. Landa I., Ibrahimovic 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.

7. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. *TNM Classification Of Malignant Tumours*. 8th ed., Wiley-Blackwell, 2016. 272 p.

8. Ain K.B., Egorin M.J., DeSimone P.A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid.* 2000; 10(7): 587–94. doi: 10.1089/thy.2000.10.587.

9. Nel C.J., van Heerden J.A., Goellner J.R., Gharib H., McConahay W.M., Taylor W.F., Grant C.S. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc.* 1985; 60(1): 51–58. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65285-9.

10. Glaser S.M., Mandish S.F., Gill B.S., Balasubramani G.K., Clump D.A., Beriwal S. Anaplastic thyroid cancer: Prognostic factors, patterns of care, and overall survival. *Head Neck.* 2016; 38s1. doi: 10.1002/hed.24384.

11. Venkatesh Y.S., Ordóñez N.G., Schultz P.N., Hickey R.C., Goepfert H., Samaan N.A. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer*. 1990; 66(2): 321–30. doi: 10.1002/1097-0142(19900715)66:2<321::aid-cnrcr2820660221>3.0.co;2-a.
12. Ганина К.А., Махонин А.А., Владимиров Т.Ю. Современные возможности и перспективы лечения анапластического рака щитовидной железы. Голова и шея. Российский журнал. 2023; 11(1): 85–92. [Ganina C.A., Mahonin A.A., Vladimirov T.Ju. Current perspectives and treatment options for anaplastic thyroid cancer. *Head and neck. Russian Journal*. 2023; 11(1): 85–92 (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2023.11.1.85-92. EDN: VDAFGK.
13. Ciarallo A., Marcus C., Taghipour M., Subramaniam R.M. Value of Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography Patient Management and Outcomes in Thyroid Cancer. *PET Clin*. 2015; 10(2): 265–78. doi: 10.1016/j.cpet.2014.12.009.
14. Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В., Устинова Т.В., Слащук К.Ю., Воробьев С.Л., Серженко С.С., Абросимов А.Ю., Кудряцева А.В., Семенов А.А., Черников Р.А., Поляков А.П., Феденко А.А., Болотина Л.В., Пайчадзе А.А., Трушин А.Ю., Каприн А.Д., Захарова Г.С. Лечение BRAFV600E-позитивного анапластического рака щитовидной железы. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 131–44. [Nikiforovich P.A., Rumiantsev P.O., Sleptsov I.V., Ustinova T.V., Slashchuk K.Yu., Vorobyev S.L., Serzhenko S.S., Abrosimov A.Yu., Kudryavtseva A.V., Semenov A.A., Chernikov R.A., Polyakov A.A., Fedenko A.A., Bolotina L.V., Paychadze A.A., Trushin A.Y., Kaprin A.D., Zakharova G.S. Treatment of BRAFV600E positive anaplastic thyroid carcinoma: Case report. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(5): 131–44. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144. EDN: UOBQYE.
15. Cunha C., Mousinho F., Saraiva C., Sequeira Duarte J. Follicular lymphoma of the thyroid and the role of core needle biopsy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023. doi: 10.1530/EDM-21-0196.
16. Bailey M.H., Tokheim C., Porta-Pardo E., et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell*. 2018; 174(4): 1034–35. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.034. Erratum for: *Cell*. 2018; 173(2): 371–85. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.060.
17. Lawless A.K., Kumar S., Bindra J., Sywak M., Chou A., Turchini J., Papachristos A., Wijewardene A., Sidhu S., Ahadi M., Tacon L., Glover A., Clark K., Tsang V., Pang L., Clifton-Bligh R.J., Robinson B., Gill A.J., Guminski A., Eade T., Gild M.L. Anaplastic thyroid cancer: A review of recent evidence and summary of an Australian institutional protocol. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2024; 20(6): 681–89. doi: 10.1111/ajco.14106.
18. Deeken-Draisey A., Yang G.Y., Gao J., Alexiev B.A. Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Hum Pathol*. 2018; 82: 140–48. doi: 10.1016/j.humpath.2018.07.027.
19. Wan S.K., Chan J.K., Tang S.K. Paucicellular variant of anaplastic thyroid carcinoma. A mimic of Reidel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol*. 1996; 105(4): 388–93. doi: 10.1093/ajcp/105.4.388.
20. 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.
21. Carda C., Ferrer J., Vilanova M., Peydró A., Llombart-Bosch A. Anaplastic carcinoma of the thyroid with rhabdomyosarcomatous differentiation: a report of two cases. *Virchows Arch*. 2005; 446(1): 46–51. doi: 10.1007/s00428-004-1123-0.
22. Salvatore D., Celetti A., Fabien N., Paulin C., Martelli M.L., Battaglia C., Califano D., Monaco C., Viglietto G., Santoro M., Fusco A. Low frequency of p53 mutations in human thyroid tumours; p53 and Ras mutation in two out of fifty-six thyroid tumours. *Eur J Endocrinol*. 1996; 134(2): 177–83. doi: 10.1530/eje.0.1340177.
23. *Cancer Genome Atlas Research Network*: Agrawal N., Akbani R., Aksoy B.A., et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014; 159(3): 676–90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
24. Foote R.L., Molina J.R., Kasperbauer J.L., Lloyd R.V., McIver B., Morris J.C., Grant C.S., Thompson G.B., Richards M.L., Hay I.D., Smallridge R.C., Bible K.C. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. *Thyroid*. 2011; 21(1): 25–30. doi: 10.1089/thy.2010.0220.
25. Volante M., Lam A.K., Papotti M., Tallini G. Molecular Pathology of Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: What Do Pathologists Need to Know? *Endocr Pathol*. 2021; 32(1): 63–76. doi: 10.1007/s12022-021-09665-2.
26. Bible K.C., Kebebew E., Brierley J., Brito J.P., Cabanillas M.E., Clark T.J. Jr, Di Cristofano A., 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.
27. Hölting T., Meybier H., Buhr H. Status of tracheotomy in treatment of the respiratory emergency in anaplastic thyroid cancer. *Wien Klin Wochenschr*. 1990; 102(9): 264–66.
28. Nilsson O., Lindeberg J., Zedenius J., Ekman E., Tennvall J., Blomgren H., Grimelius L., Lundell G., Wallin G. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. *World J Surg*. 1998; 22(7): 725–30. doi: 10.1007/s002689900460.
29. Prasongsook N., Kumar A., Chintakuntlawar A.V., Foote R.L., Kasperbauer J., Molina J., Garces Y., Ma D., Wittich M.A.N., Rubin J., Richardson R., Morris J., Hay I., Fatourehchi V., McIver B., Ryder M., Thompson G., Grant C., Richards M., Sebo T.J., Rivera M., Suman V., Jenkins S.M., Smallridge R.C., Bible K.C. Survival in Response to Multimodal Therapy in Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(12): 4506–14. doi: 10.1210/je.2017-01180.
30. Tennvall J., Lundell G., Wahlberg P., Bergenfelz A., Grimelius L., Akerman M., Hjelm Skog A.L., Wallin G. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer*. 2002; 86(12): 1848–53. doi: 10.1038/sj.bjc.6600361.
31. Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H., Woeber K.A., McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005; 103(7): 1330–35. doi: 10.1002/cncr.20936.
32. Kwon J., Kim B.H., Jung H.W., Besic N., Sugitani I., Wu H.G. The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2016; 59: 34–45. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.015.
33. Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В., Новиков В.А., Старцева Ж.А. Нейтронная терапия злокачественных новообразований головы и шеи. М., 2021. 328 с. [Choyznovon E.L., Lisin V.A., Gribova O.V., Novikov V.A., Startseva Zh.A. Neutron therapy for head and neck cancer. Moscow, 2021. 328 p. (in Russian)]. ISBN 978-5-907366-38-1. EDN: ZRLMKP.
34. Никифорович П.А., Поляков А.П., Слепцов И.В., Бойко Н.С., Гронская Ю.А., Тимофеева Н.И., Черников Р.А. Таргетная терапия анапластического рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2022; 12(4): 33–38. [Nikiforovich P.A., Polyakov A.P., Sleptsov I.V., Boyko N.S., Gronskaya Yu.A., Timofeeva N.I., Chernikov R.A. Targeted therapy of anaplastic thyroid cancer. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2022; 12(4): 33–38. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-33-38. EDN: CFEPX.
35. Pozdeyev N., Gay L.M., Sokol E.S., Hartmaier R., Deaver K.E., Davis S., French J.D., Borre P.V., LaBarbera D.V., Tan A.C., Schweppe R.E., Fishbein L., Ross J.S., Haugen B.R., Bowles D.W. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(13): 3059–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373.
36. 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.
37. 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., Rungwala 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.
38. Baek S.K., Lee M.C., Hah J.H., Ahn S.H., Son Y.I., Rho Y.S., Chung P.S., Lee Y.S., Koo B.S., Jung K.Y., Lee B.J. Role of surgery in the management of anaplastic thyroid carcinoma: Korean nationwide multicenter study of 329 patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000 to 2012. *Head Neck*. 2017; 39(1): 133–39. doi: 10.1002/hed.24559.
39. Iyer P.C., Dadu R., Ferrarotto R., Busaidy N.L., Habra M.A., Zafereo M., Gross N., Hess K.R., Gule-Monroe M., Williams M.D., Cabanillas M.E. Real-World Experience with Targeted Therapy for the Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2018; 28(1): 79–87. doi: 10.1089/thy.2017.0285.
40. Kloos R.T., Ringel M.D., Knopp M.V., Hall N.C., King M., Stevens R., Liang J., Wakely P.E. Jr, Vasko V.V., Saji M., Rittenberry J., Wei L., Arbogast D., Collamore M., Wright J.J., Grever M., Shah M.H. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(10): 1675–84. doi: 10.1200/JCO.2008.18.2717.
41. Исаев П.А., Полякин В.В., Северская Н.В., Ильин А.А., Плугарь А.К., Иванов С.А., Каприн А.Д. Результаты лечения больных недифференцированной карциномой щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2022; 12(4): 17–24. [Isaev P.A., Polkin V.V., Severskaya N.V., Ilyin A.A., Plugar A.K., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Results of treatment of patients with poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Head*

and Neck Tumors. 2022; 12(4): 17–24. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-17-24. EDN: IZVVTI.

42. Iwasaki H., Toda S., Suganuma N., Murayama D., Nakayama H., Masudo K. Lenvatinib vs. palliative therapy for stage IVC anaplastic thyroid cancer. *Mol Clin Oncol.* 2020; 12(2): 138–43. doi: 10.3892/mco.2019.1964.

43. 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/jc.2016-3756.

44. Adam P., Kircher S., Sbiera 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.

45. 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.

46. Dierks C., Seufert J., Aumann K., Ruf J., Klein C., Kiefer S., Rassner 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., Thomusch 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.

Поступила/Received 13.08.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 29.01.2025

Принята к публикации/Accepted 21.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Никифорович Петр Алексеевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7305-5232. Author ID (Scopus): 57209572659. ORCID: 0000-0003-4031-5050.

Слащук Константин Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной терапии, ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3079-8033. Author ID (Scopus): 57192192400. ORCID: 0000-0002-3220-2438.

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

Поляков Андрей Павлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением микрохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; профессор кафедры пластической хирургии с курсом офтальмологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6145-1424. Author ID (Scopus): 57196050979. ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Слепцов Илья Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения эндокринной хирургии Северо-Западного центра эндокринологии; заведующий кафедрой эндокринной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; главный специалист хирургического (эндокринологического) отделения, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2481-4331. Researcher ID (WOS): F-1670-2019. Author ID (Scopus): 57216017997. ORCID: 0000-0002-1903-5081.

Рейнберг Мария Валентиновна, аспирант, ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7959-9623. Author ID (Scopus): 59076052500. ORCID: 0009-0002-1632-2197.

Черников Роман Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим (эндокринологическим) отделением, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7093-1088. Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021. Author ID (Scopus): 57190294900. ORCID: 0000-0002-3001-664X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Никифорович Петр Алексеевич: написание основной части статьи, значительный вклад в концепцию, структуру и обзор литературы.

Слащук Константин Юрьевич: написание статьи, предоставление критических замечаний и ценной обратной связи, тщательный обзор статьи.

Тимофеева Наталья Игоревна: предоставление критических замечаний и ценной обратной связи.

Поляков Андрей Павлович: помощь в организации дизайна работы, внесение финальных корректировок, внесение критических замечаний и рекомендаций.

Слепцов Илья Валерьевич: помощь в курации проекта, внесение ценных рекомендаций, комментариев.

Рейнберг Мария Валентиновна: правка статьи, внесение рекомендаций.

Черников Роман Анатольевич: помощь в курации проекта, внесение ценных рекомендаций, комментариев.

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

Petr A. Nikiforovich, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Oncology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57209572659. ORCID: 0000-0003-4031-5050.

Konstantin Yu. Slashchuk, MD, PhD, Senior Researcher, Radionuclide Therapy Department, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57192192400. ORCID: 0000-0002-3220-2438.

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

Andrey P. Polyakov, MD, DSc, Professor, Head of the Microsurgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Plastic Surgery with Ophthalmology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57196050979. ORCID: 0000-0003-2095-5931.

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

Maria V. Reinberg, MD, Postgraduate, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 59076052500. ORCID: 0009-0002-1632-2197.

Roman A. Chernikov, MD, DSc, Head of Surgical (Endocrinological) Department, Surgeon, Oncologist, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021. Author ID (Scopus): 57190294900. ORCID: 0000-0002-3001-664X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Petr A. Nikiforovich: writing of the manuscript, study conception and design, literature review.

Konstantin Yu. Slashchuk: writing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Natalia I. Timofeeva: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Andrey P. Polyakov: study design, editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Ilya V. Sleptsov: project supervision, making valuable recommendations and comments.

Maria V. Reinberg: editing the manuscript, making recommendations.

Roman A. Chernikov: project supervision, making valuable recommendations and comments.

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.