

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144

УДК: 616.441-006.6-08

Для цитирования: Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В., Устинова Т.В., Слащук К.Ю., Воробьев С.Л., Серженко С.С., Абросимов А.Ю., Кудрявцева 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 BRAF<sup>V600E</sup>-позитивного анапластического рака щитовидной железы. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 131–144. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144.

For citation: 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 BRAF<sup>V600E</sup>-positive anaplastic thyroid carcinoma: case report. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 131–144. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144.

## ЛЕЧЕНИЕ BRAF<sup>V600E</sup>-ПОЗИТИВНОГО АНАПЛАСТИЧЕСКОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.А. Никифорович<sup>1,2</sup>, П.О. Румянцев<sup>1</sup>, И.В. Слепцов<sup>3</sup>, Т.В. Устинова<sup>2</sup>,  
К.Ю. Слащук<sup>1</sup>, С.Л. Воробьев<sup>4</sup>, С.С. Серженко<sup>1</sup>, А.Ю. Абросимов<sup>3</sup>,  
А.В. Кудрявцева<sup>5</sup>, А.А. Семенов<sup>3</sup>, Р.А. Черников<sup>3</sup>, А.П. Поляков<sup>2</sup>,  
А.А. Феденко<sup>2</sup>, Л.В. Болотина<sup>2</sup>, А.А. Пайчадзе<sup>2</sup>, А.Ю. Трушин<sup>2</sup>,  
А.Д. Каприн<sup>2</sup>, Г.С. Захарова<sup>1</sup>

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>1</sup>

Россия, 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. E-mail: nikiforovichdoc@gmail.com<sup>1</sup>

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>2</sup>

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3<sup>2</sup>

Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова,

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>

Россия, 190103, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154<sup>3</sup>

ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»,

г. Санкт-Петербург, Россия<sup>4</sup>

Россия, 192283, г. Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8/2<sup>4</sup>

Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук,

г. Москва, Россия<sup>5</sup>

Россия, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32<sup>5</sup>

### Аннотация

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) является одной из самых агрессивных и фатальных карцином человека. В мире накоплен опыт системной терапии анапластического рака щитовидной железы различными ингибиторами киназ. Наиболее обнадеживающие результаты получены при использовании комбинации b-Raf и MEK киназных ингибиторов (вемурафениб/дабрафениб и траметиниб/кобиметиниб соответственно) для терапии нерезектабельного BRAF<sup>V600E</sup>-позитивного анапластического рака щитовидной железы. По данным литературы, при использовании этой комбинации в качестве неoadъювантной терапии для нерезектабельных опухолей становится возможным проведение дальнейшего хирургического лечения с последующей послеоперационной таргетной терапией и дистанционной лучевой терапией. В статье описан клинический случай АРЩЖ с применением неoadъювантной таргетной терапии. Лечение проводилось на базе трех медицинских учреждений: НМИЦ радиологии (г. Москва), Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург) и НМИЦ эндокринологии (г. Москва). Акцент сделан на учете ошибок при диагностике и лечении данного диагно-

за, так как до сих пор не существует универсального протокола его лечения, а в большинстве случаев возможно проведение только паллиативной терапии. Особое внимание уделено важности применения молекулярной диагностики и современных технологий медицинской визуализации.

**Ключевые слова:** анапластический рак щитовидной железы, таргетная терапия, неoadъювантная терапия, мутация *BRAF*<sup>V600E</sup>.

## TREATMENT OF *BRAF*<sup>V600E</sup> POSITIVE ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA: CASE REPORT

P.A. Nikiforovich<sup>1,2</sup>, P.O. Rumiantsev<sup>1</sup>, I.V. Sleptsov<sup>3</sup>, T.V. Ustinova<sup>2</sup>,  
K.Yu. Slashchuk<sup>1</sup>, S.L. Vorobyev<sup>4</sup>, S.S. Serzhenko<sup>1</sup>, A.Yu. Abrosimov<sup>1</sup>,  
A.V. Kudryavtseva<sup>5</sup>, A.A. Semenov<sup>3</sup>, R.A. Chernikov<sup>3</sup>, A.A. Polyakov<sup>2</sup>,  
A.A. Fedenko<sup>2</sup>, L.V. Bolotina<sup>2</sup>, A.A. Paychadze<sup>2</sup>, A.Y. Trushin<sup>2</sup>, A.D. Kaprin<sup>2</sup>,  
G.S. Zakharova<sup>1</sup>

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia<sup>1</sup>

11, D. Ulyanova Street, 117036, Moscow, Russia.

E-mail: nikiforovichdoc@gmail.com<sup>1</sup>

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia<sup>2</sup>

3, 2<sup>nd</sup> Botkinsky Proezd 125284, Moscow, Russia<sup>2</sup>

N.I. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St.Petersburg State University, St. Peterburg, Russia<sup>3</sup>

154, Fontanka Embakmnet 190103, St. Peterburg, Russia<sup>3</sup>

National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, Russia<sup>4</sup>

8, Oleko Dundich Street, St. Petersburg, Russia<sup>4</sup>

Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia<sup>5</sup>

32, Vavilova Street, 119991, Moscow, Russia<sup>5</sup>

### Abstract

Anaplastic thyroid cancer is one of the most aggressive and fatal human carcinomas. A significant experience in using various kinase inhibitors for anaplastic thyroid cancer therapy has been accumulated worldwide. The most encouraging results were obtained after using a combination of b-Raf and MEK kinase inhibitors (vemurafenib/dabrafenib and trametinib/cobimetinib, respectively) for the treatment of the unresectable *BRAF*<sup>V600E</sup>-positive anaplastic thyroid cancer. This drug combination makes it possible to perform surgery followed by chemoradiotherapy and other targeted therapies. Here we report a clinical case of anaplastic thyroid cancer in a 69-year-old woman, who was treated with neoadjuvant targeted therapy. The treatment was carried out on the basis of three medical institutions: the National Medical Research Radiological Centre (Moscow), the N.I. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies (St. Petersburg) and the Endocrinology Research Center (Moscow). Since there is still no universal protocol for treating ATC patients, and only palliative therapy is used in most cases, we emphasized on diagnostic and treatment errors of this disease. Special attention was paid to the importance of using molecular diagnostics and modern medical imaging technologies.

**Key words:** anaplastic thyroid cancer, *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation, targeted therapy, neoadjuvant therapy.

### Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЦЖ) является чрезвычайно агрессивной злокачественной опухолью с медианой общей выживаемости 3–5 мес [1]. Составляя 1–2 % среди всех карцином щитовидной железы, АРЦЖ является причиной не менее 50 % летальных исходов [2]. Очень редко АРЦЖ развивается спонтанно, в большинстве случаев в результате потери дифференцировки дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЦЖ) или иных фолликулярных неоплазий, в клетках которых возникают драйвер-

ные мутации (ранние мутационные события), чаще в гене *BRAF* и генах семейства *RAS* [3].

В целом АРЦЖ характеризуется значительно большей мутационной нагрузкой по сравнению с ДРЦЖ из-за активации поздних мутационных явлений (мутаций *TP53*, *TERT* и *PIK3CA*), которые называют мутациями опухолевой агрессии. АРЦЖ характеризуется быстрым инвазивным ростом с прорастанием жизненно важных органов и структур и диссеминацией карциномы, что изначально снижает шансы на радикальную резекцию первичной опухоли и метастазов на шее [4].

Попытки радикальных операций (ларингэктомия, эзофагоэктомия) часто приводят к существенному ухудшению качества жизни пациента, не оказывая значимого влияния на ее продолжительность. Хирургическое лечение с последующей химиолучевой терапией (ХЛТ) продемонстрировало некоторый положительный эффект в повышении выживаемости, однако у большинства пациентов возникает локальный и/или регионарный рецидив, а чаще всего реализуются отдаленные метастазы, приводящие к летальному исходу [5].

Из всех драйверных мутаций при АРЩЖ только  $BRAF^{V600E}$  продемонстрировала возможность проведения таргетной терапии ингибиторами киназ. Комбинация дабрафениб (селективный b-Raf-ингибитор) и траметиниб (селективный MEK-ингибитор) на основании результатов лечения 16 пациентов одобрена FDA в 2018 г. для применения при  $BRAF^{V600E}$ -позитивном АРЩЖ [6, 7]. В 1 (6,3 %) из 16 случаев был достигнут полный ответ и у 10 пациентов зарегистрирован частичный ответ на лечение. Медиана общей выживаемости не была достигнута (ожидаемая продолжительность общей выживаемости составила 12 мес в 80 % случаев). То есть применение таргетной терапии показало многообещающие результаты в лечении АРЩЖ при наличии соматической мутации  $BRAF^{V600E}$ .

Представленное наблюдение демонстрирует опыт лечения пациентки с  $BRAF^{V600E}$ -

положительным АРЩЖ с применением таргетной терапии. Лечение проводилось на базе трех медицинских учреждений: НМИЦ радиологии (г. Москва), Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург) и НМИЦ эндокринологии (г. Москва).

### Клинический случай

Больная 69 лет, в мае 2019 г. отметила жалобы на повышение температуры до 38°C, пальпируемое образование в проекции левой доли щитовидной железы, болевой синдром. Обследована в МНИОИ им. П.А. Герцена, где по данным трепан-биопсии образования шеи выявлен недифференцированный рак трабекулярного строения. В июне 2019 г. выполнено МРТ шеи (рис. 1), дополненное КТ шеи и органов грудной клетки (рис. 2). При исследовании драйверных мутаций в ткани метастаза в лимфатическом узле методом RT-PCR выявлена мутация  $BRAF^{V600E}$ .

На основании данных анамнеза, инструментального и морфологического исследования установлен клинический диагноз: Анапластический рак щитовидной железы IVB стадии (сT2N1aM0). По данным генетического исследования анапластический рак относится к  $BRAF^{V600E}$ -положительной форме.

С учетом объема поражения, вовлечения яремной вены и общей сонной артерии опухоль признана нерезектабельной. По жизненным пока-

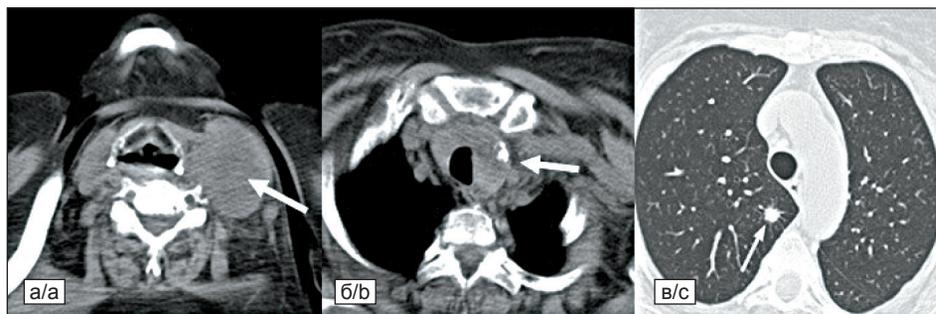


Рис. 1. КТ (06.2019): а) в н/3 шеи слева определяется лимфатический узел, размерами 55×45×45мм; б) образование левой доли щитовидной железы, размерами 26×29×16мм; в) образование 8×9мм в S2 с лучистым контуром единичный бронхопульмональный лимфоузел, размерами до 14×11мм

Fig. 1. CT scan (June 2019): a) lymph node measuring 55×45×45mm in the lower third of the neck on the left; b) lesion measuring 26×29×16mm in the left thyroid lobe; c) lesion measuring 8×9 mm in S2 with a radiant contour, single bronchopulmonary lymph node up to 14×11 mm

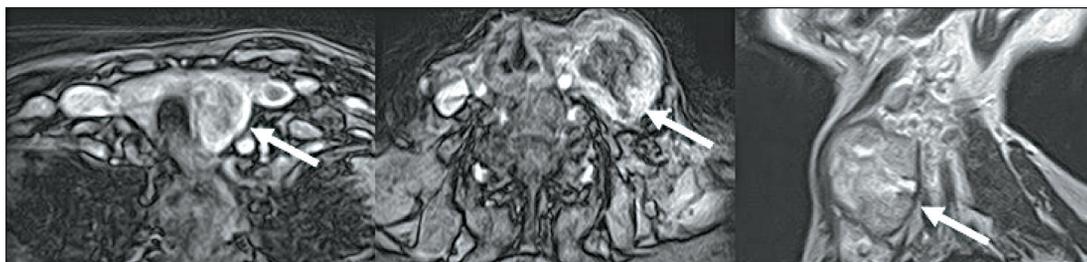


Рис. 2. МРТ (06.2019): образование левой доли щитовидной железы с вовлечением близлежащих сосудов шеи, размерами 50×40×46 мм, аксиальные и сагиттальный срезы. Вовлечение левой общей сонной артерии и левой внутренней яремной вены

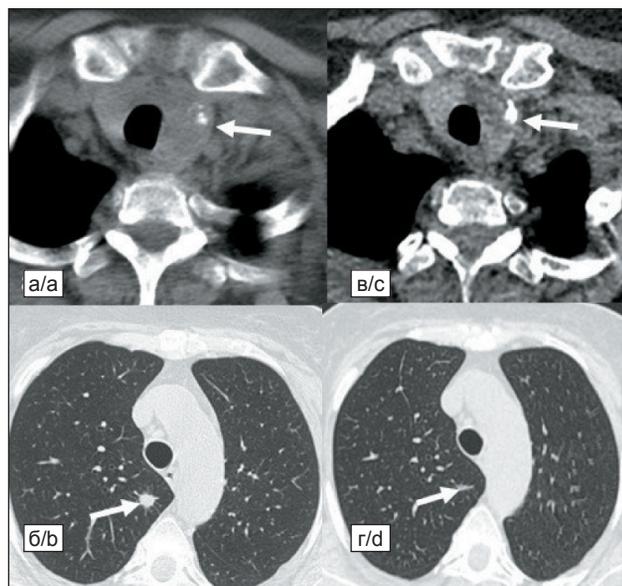


Рис. 3. КТ в динамике на фоне системной терапии, в сравнении с 06.2019 (а, б) и 10.2019 (в, г): уменьшение размеров образования левой доли щитовидной железы и образования S2 правого легкого по данным КТ (точные размеры затруднительно отразить из-за отсутствия контрастирования первой КТ). Увеличенный бронхопульмональный лимфатический узел справа, единичные очаговые образования легких (в режиме MIP)

Fig. 3. CT scan: a decrease in the size of the lesion in the left thyroid lobe and in the size of the lesion in S2 of the right lung (the exact size is difficult to determine due to the lack of contrasting of the first CT scan). Enlarged bronchopulmonary lymph node on the right, single focal lung lesions (in MIP mode)

заниям с учетом наличия *b-Raf*<sup>+</sup> статуса опухоли рекомендовано проведение таргетной терапии ингибитором *b-Raf* в комбинации с ингибитором MEK. Проведено 2 курса по схеме вемурафениб 960 мг, перорально 2 раза в день + кобиметиниб 60 мг, перорально в 1–21-й дни, с перерывом 7 дней. На фоне лечения пациентка отметила уменьшение образования на шее, снижение температуры до субфебрильных значений. Лекарственное лечение перенесла удовлетворительно, без выраженных побочных эффектов.

По завершении двух курсов терапии отмечена положительная динамика по данным КТ в сравнении с предыдущим исследованием (рис. 3). Опухоль признана резектабельной, пациентка направлена на хирургическое лечение в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург). В октябре 2019 г. выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии и боковой шейной лимфаденэктомии (II–V уровни) с резекцией левой внутренней яремной вены, иссечением коротких мышц шеи с использованием интраоперационного нейромониторинга. При операции: опухоль резко уплотнена, окружена фиброзом, вовлекающим жировую клетчатку, мышцы шеи. Визуализированы все околощитовидные железы, верхние и нижние гортанные нервы (в опухоль не

вовлечены). Операция произведена в объеме R0 (подтверждено гистологическим исследованием), с сохранением гортанных нервов с обеих сторон, околощитовидных желез. В послеоперационном периоде функция гортани сохранена, уровень кальция и парат-гормона в пределах референсных значений. Заживление первичным натяжением.

Гистологическое заключение (29.10.19): рак щитовидной железы смешанного строения, анапластический рак (недифференцированная карцинома), плоскоклеточный вариант, с массивным десмопластическим компонентом, очаговыми некрозами, с ростом опухоли в окружающих мягких тканях с участками предшествующего папиллярного рака; установлены метастазы в лимфатических узлах лишь компонента папиллярного рака без некротических изменений. Существенное уменьшение размеров опухоли, массивный преобладающий десмопластический компонент и некрозы в анапластическом компоненте карциномы отнесены к признакам выраженного лечебного патоморфоза.

При исследовании операционного материала, наряду с гистологической оценкой, выполнены исследования ИГХ-профиля и PD-L1-статуса диморфной опухоли. Клетки недифференцированного рака интенсивно экспрессировали *Rax8*, умеренно – *СК19* и *p53*, очагово слабо – *r63* и *TTF1*, не экспрессировали *Tg*; индекс пролиферативной активности *Ki67* достигал 30–35%; *PD-L1* (SP263, Ventana) статус оценен как положительный (экспрессия в 80% опухолевых клеток, экспрессия в 8% клеток иммунного сопровождения); *CPS* > 1%. ИГХ-профиль участков папиллярной карциномы отличался интенсивной экспрессией *TTF1*, *Tg*, *Rax8*, *СК19* при негативных *r63* и *p53* и также высоком индексе пролиферативной активности *Ki67* – до 25%; *PD-L1* (SP263, Ventana) статус отрицательный (рис. 4).

Пациентке рекомендовано продолжение таргетной терапии с параллельным проведением дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

В дальнейшем пациентка обратилась в Институт онкоэндокринологии НМИЦ эндокринологии. Пациентка самостоятельно отменила прием таргетной терапии. Лучевая терапия не проводилась. Учитывая данные гистологического заключения о наличии ткани папиллярного рака щитовидной железы с участками высококлеточного варианта и метастазами дифференцированного рака в лимфатические узлы шеи, принято решение провести терапию радиоактивным йодом с целью абляции остаточной тиреоидной ткани и дополнительного стадирования опухолевого процесса.

В ноябре 2019 г. была проведена терапия радиоактивным йодом, активностью <sup>131</sup>I 5,64 ГБк. (лабораторно, на фоне экзогенной стимуляции рекомбинантным человеческим тиреотропным гормоном: ТТГ – 120,2 мМЕ/л, АТ к ТГ – 10,0 МЕ/мл,

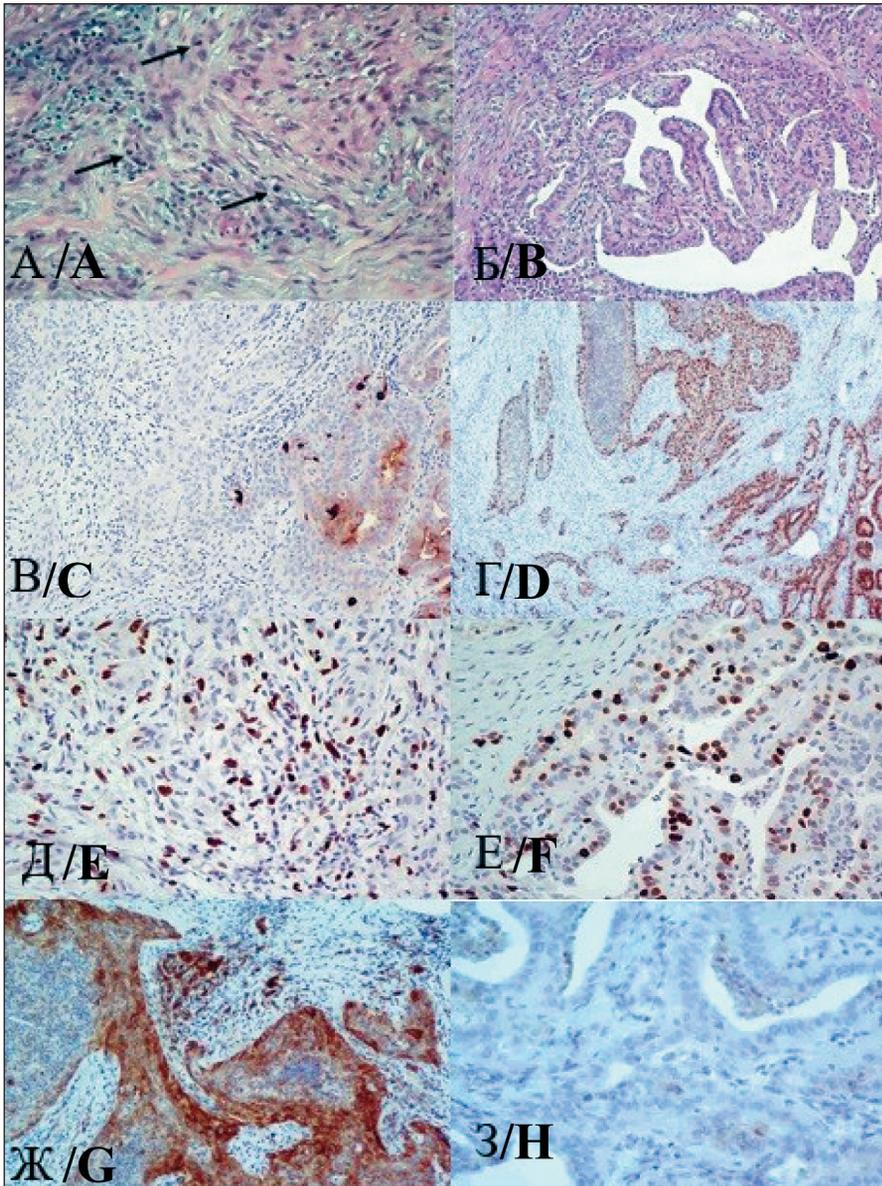


Рис. 4. Гистологическое исследование: А) Анапластическая карцинома, сквамозный вариант; множественные митозы (указаны стрелками); окраска гематоксилином и эозином; Б) Участки папиллярного рака, tall cell вариант; окраска гематоксилином и эозином; В) ИГХ-исследование: сохранение экспрессии тиреоглобулина в клетках папиллярного рака (справа), отсутствие экспрессии в участках анапластического рака (слева); Г) ИГХ-исследование: сохранение экспрессии Pax8 в клетках папиллярного рака (справа), в клетках анапластического рака (слева); ×100; Д) ИГХ-исследование: индекс пролиферативной активности Ki67 в клетках папиллярного рака 25 % (справа); Е) в клетках анапластического рака 40 % (слева); Ж) PD-L1 статус позитивный в клетках анапластического рака; ×200; З) ИГХ-исследование: PD-L1 статус папиллярного рака – негативный

Fig. 4. Histological examination: A) Anaplastic carcinoma, squamous variant; multiple mitoses (indicated by arrows); coloring of hematoxylin and eosin; B) Areas of papillary cancer, tall cell variant; coloring of hematoxylin and eosin; C) IHC study: retention of thyroglobulin expression in papillary cancer cells (right), no expression in areas of anaplastic cancer (left); D) IHC study: preservation of Pax8 expression in papillary cancer cells (right), in anaplastic cancer cells (left); ×100; E) IHC study: The index of proliferative activity Ki67 in papillary cancer cells is 25 % (right); F) in anaplastic cancer cells 40 % (left); G) PD-L1 status is positive – in anaplastic cancer cells; ×200; H) IHC study: PD-L1 papillary cancer status – negative

ТГ – 8,09 нг/мл). На третьи сутки выполнена посттерапевтическая сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ (рис. 5).

Учитывая полученные данные, нельзя было исключить местный рецидив. Для дифференциального диагноза между остаточной опухолевой тканью и гематомой было выполнено МРТ с контрастом (28.11.19), по результатам которого данных, подтверждающих прогрессирование опухоли, не получено (рис. 6). Учитывая гистологическое заключение, хирургическую резекцию в объеме R0, данные сцинтиграфии и МРТ шеи, в ходе консилиума с Клиникой высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова рекомендовано динамическое наблюдение с ПЭТ/КТ (<sup>18</sup>F-ФДГ) контролем (рис. 7). Проведение ДЛТ невозможно в связи с наличием послеоперационной гематомы.

Пациентка продолжала наблюдаться, соматическое состояние оставалось удовлетворительным, без жалоб. Принимала левотироксин натрия в супрессивной дозировке 175 мкг, таргетная терапия не проводилась. По данным контрольного КТ шеи и органов грудной клетки (5.03.2020) отмечена картина прогрессирования заболевания (рис. 8), в связи с чем рекомендовано возобновить прием таргетной терапии ингибиторами b-RAF и MEK «ex juvantibus». На фоне таргетной терапии пациентка отметила выраженную положительную динамику: отсутствие кашля, слабости, субфебрильной температуры. Для оценки динамики размеров опухолевых очагов на фоне таргетной терапии рекомендовано контрольное обследование, включая ПЭТ/КТ<sup>18</sup>F-ФДГ.

В настоящее время продолжает принимать вемурафениб + кобиметиниб с ПЭТ-КТ контролем

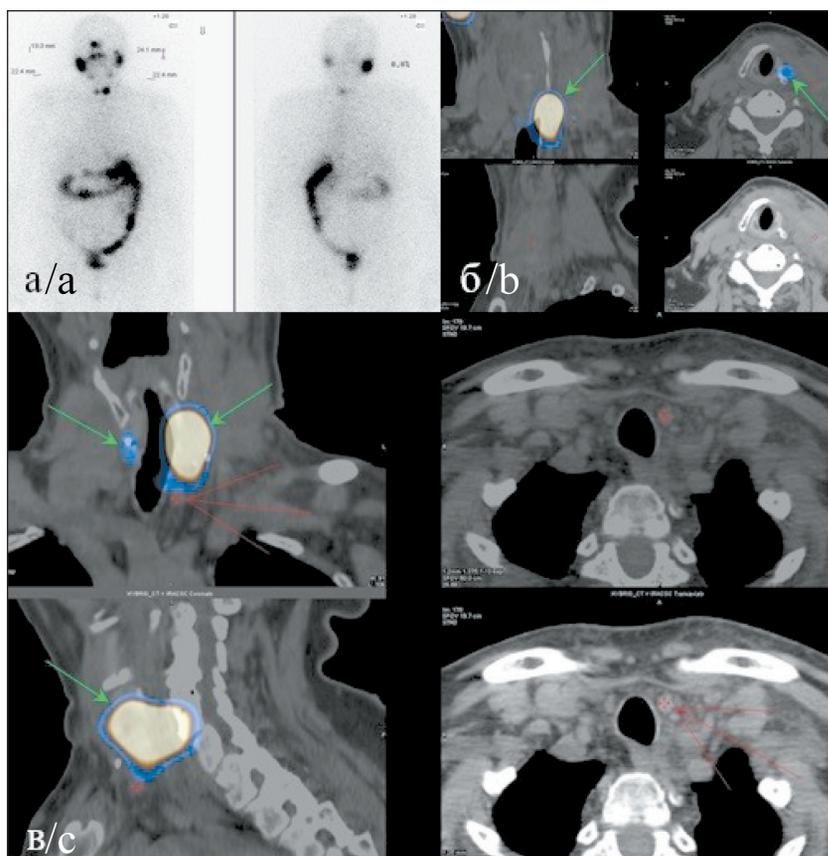


Рис. 5. Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ (18.11.19):

а) на посттерапевтических сцинтиграммах в проекции ложа щитовидной железы определяются два очага гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) – 0,8 % от счета над всем телом; б, в) при ОФЭКТ/КТ очаги гиперфиксации РФП паратрахеально справа и слева – соответствуют накоплению в остаточной тиреоидной ткани (зеленая стрелка). На шее слева, на уровне щитовидного хряща, в проекции грудино-ключично-сосцевидной мышцы определяется мягкотканое образование с нечеткими контурами на нативных сканах, неоднородной плотности, размерами 43×21×50 мм, без признаков накопления <sup>131</sup>I. Множественные лимфатические узлы, определяющиеся на уровне яремной вырезки, паратрахеально с обеих сторон, претрахеально, макс. размерами справа – до 6×4×5 мм, слева – до 11×6×12 мм, без признаков накопления <sup>131</sup>I (красная стрелка). В правом легком в S3, S6, S9 очага размерами 2×2 мм; в S2 при настоящем исследовании описанный ранее очаг не визуализируется (поствоспалительного генеза?)

Fig. 5. Scintigraphy and SPECT/CT (18.11.19):

a) on post-therapy scintigrams in the projection of the thyroid bed, two foci of hyperfixation of the radiopharmaceutical (RFP) are determined – 0.8 % of the count over the whole body; b, c) in SPECT / CT, the foci of RP hyperfixation paratracheally on the right and on the left correspond to the accumulation in the residual thyroid tissue (green arrow). On the neck on the left, at the level of the thyroid cartilage, in the projection of the sternocleidomastoid muscle, a soft tissue lesion with fuzzy contours on native scans, heterogeneous density, measuring 43×21×50 mm, without signs of accumulation of <sup>131</sup>I is determined. Multiple lymph nodes, defined at the level of the jugular notch, paratracheal on both sides, pretracheal, max. dimensions on the right – up to 6×4×5 mm, on the left – up to 11×6×12 mm, without signs of accumulation of <sup>131</sup>I (red arrow). In the right lung in S3, S6, S9, the lesion is 2×2 mm in size; in S2 in the present study, the previously described focus is not visualized (post-recovery genesis?)

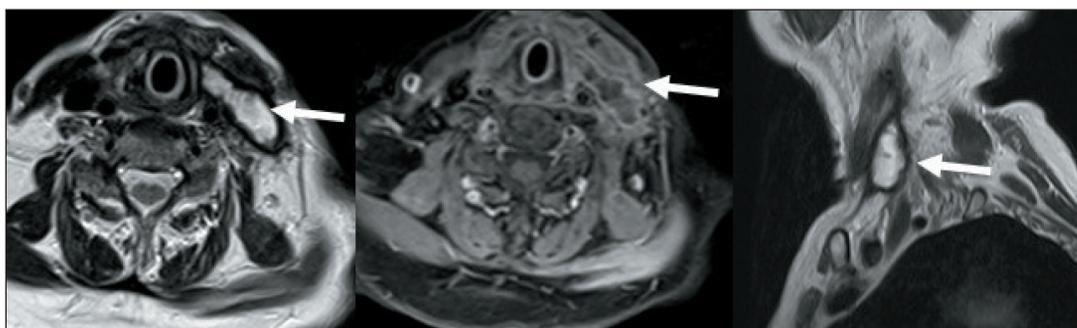


Рис. 6. МРТ шеи (28.11.19). Данная картина соответствует послеоперационной гематоме в мягких тканях нижней трети шеи слева, размерами 43×16×37мм

Fig. 6. MRI of the neck (28.11.19). This image corresponds to the postoperative hematoma in the soft tissues of the lower third of the neck on the left (43×16×37mm)

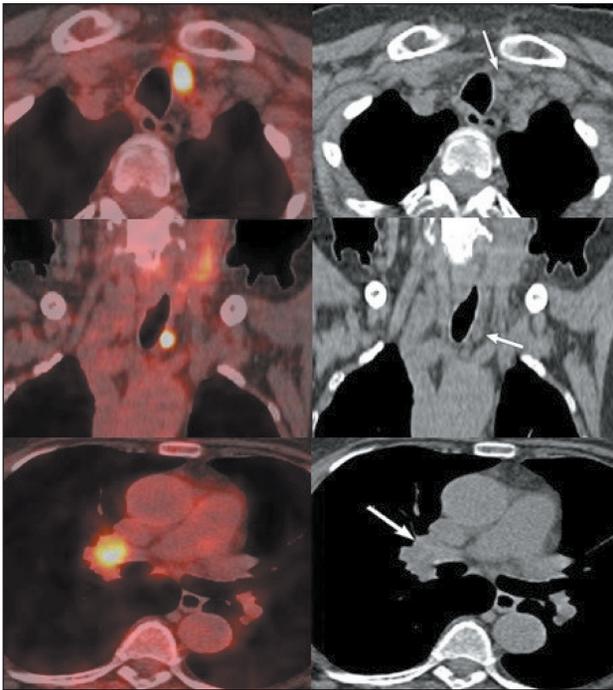


Рис. 7. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (17.12.19): в ложе щитовидной железы слева и кпереди от трахеи лимфатический узел, размерами 13×9 мм с гиперфиксацией  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, SUVmax 27,46 (по данным сцинтиграфии этот лимфатический узел не накапливал  $^{131}\text{I}$ ). В корне правого легкого в верхней доле визуализируется образование, размерами 26×32 мм  
 Fig. 7. PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG (17.12.19). In the thyroid bed to the left and anterior to the trachea, a 13×9 mm lymph node with hyperfixation of  $^{18}\text{F}$ -FDG, SUVmax 27.46 is visualized (according to scintigraphy, this lymph node did not accumulate  $^{131}\text{I}$ ). At the root of the right lung in the upper lobe, a lesion measuring 26×32 mm is visualized

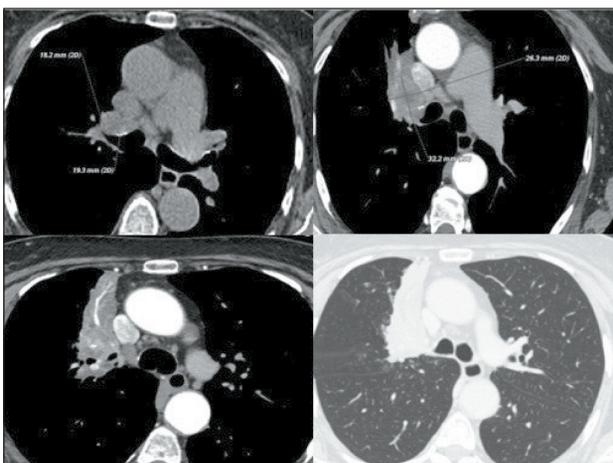


Рис. 8. КТ (5.03.20): центральное образование верхней доли правого легкого с формированием субсегментарного ателектаза, инвазией правого верхнедолевого бронха, верхней ветви правой легочной артерии  
 Fig. 8. CT scan (5.03.20): central lesion of the upper lobe of the right lung with the formation of subsegmental atelectasis, invasion of the right upper lobe bronchus, the upper branch of the right pulmonary artery

каждые 2–3 мес, по данным которого отмечается разнонаправленная динамика (рис. 9). Самочувствие пациентки удовлетворительное. Период наблюдения к июлю 2020 г. составил 12 мес.

**Обсуждение**

В настоящий момент стратегия лечения пациенток с АРЩЖ зависит от молекулярно-генетического портрета и распространенности опухоли на момент выявления (без TNM). Из данного наблюдения мы

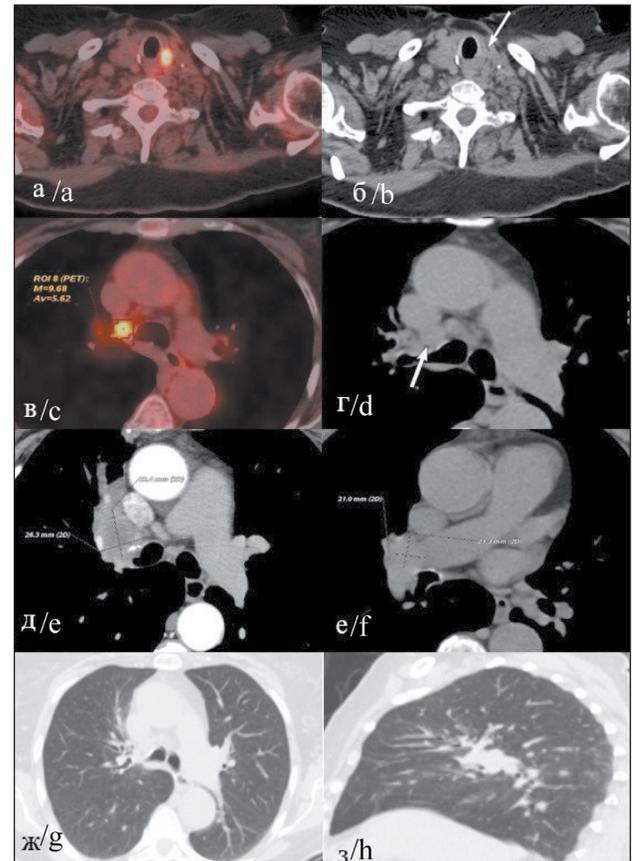


Рис. 9. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (15.06.20): на фоне проведения повторного курса таргетной терапии отмечается разнонаправленная ПЭТ/КТ-динамика: появление фокуса гиперфиксации  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в ложе щитовидной железы, паратрахеально слева, без четкой анатомической визуализации дополнительных структур (локальный рецидив?) (а, б); снижение метаболической активности в левом верхнем паратрахеальном лимфоузле; появление гиперфиксации  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в правом нижнем паратрахеальном лимфоузле (в, г); снижение метаболической активности в бифуркационном лимфоузле; уменьшение размеров (д, е) и метаболической активности правого медиастинального лимфоузла; разрешение субсегментарного ателектаза в верхней доле правого легкого (ж, з)  
 Fig. 9. PET / CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG (15.05.20):  $^{18}\text{F}$ -FDG hyperfixation in the thyroid bed, paratracheally on the left, without clear anatomical visualization of additional structures (local relapse?) (a, b); decreased metabolic activity in the upper left paratracheal l / y; hyperfixation of  $^{18}\text{F}$ -FDG in the right lower paratracheal lymph node (c, d); decrease in metabolic activity in the bifurcation lymph node; decrease in the size (e, f) and metabolic activity of the right mediastinal lymph node; resolution of subsegmental atelectasis in the upper lobe of the right lung (g, h)

видим, что точно поставить диагноз возможно только при суммировании данных молекулярно-генетических и морфологических исследований, рентгенологической и клинической картины. При диагностике АРЦЖ не всегда возможно получить точное морфологическое заключение. В нашем случае диагностический поиск происходил между низкодифференцированным и анапластическим раком щитовидной железы. Решающими факторами в выборе тактики лечения стали оценка клинической картины, динамики роста опухоли и наличие мутации *BRAF<sup>V600E</sup>* (происхождение опухоли из клеток папиллярного РЩЖ, гистотип из высоких клеток). Ранее терапия АРЦЖ ингибиторами b-RAF и MEK была описана в случае нерезектабельного *BRAF<sup>V600E</sup>*-положительного АРЦЖ, однако в данном случае не удалось перевести опухоль в резектабельное состояние [8].

Данный клинический случай заставил обратить внимание на важность проработки и обсуждения основных моментов диагностики и этапности лечения АРЦЖ, соблюдение которых позволяет в дальнейшем повысить шансы пациента на увеличение общей и безрецидивной выживаемости.

В качестве первичной диагностики и стадирования опухолевого процесса рутинно применяются МРТ и КТ с внутривенным контрастированием, позволяющие определять границы опухоли, оценить вовлечение сосудов и инвазию в окружающие ткани, выявить отдаленные метастазы. Однако применение гибридных методов радионуклидной диагностики, таких как ПЭТ/КТ, в дополнение к стандартным диагностическим методикам может в значительной степени помочь оценить распространенность опухоли, подобрать оптимальный вариант терапии и ее последовательность, а также наблюдать за метаболическим и рентгенологическим ответом на лечение, на ранних стадиях выявлять рецидив/прогрессирование заболевания.

Известно, что все злокачественные опухоли активно потребляют глюкозу, что делает возможным визуализировать их, применяя глюкозу, меченную радиоактивным изотопом (<sup>18</sup>F-ФДГ). Для дифференцированного рака щитовидной железы (папиллярного и фолликулярного) обычно не характерен повышенный захват глюкозы, так как эта опухоль в большей степени схожа с обычными тиреоидными клетками и намного более активно захватывает йод, что и позволяет эффективно лечить эту группу пациентов с помощью терапии <sup>131</sup>I, в отличие от низкодифференцированных вариантов РЩЖ, характеризующихся снижением или потерей способности захватывать йод и повышением захвата, и метаболизма глюкозы пропорционально потере дифференцировки опухоли.

При анапластическом (недифференцированном) РЩЖ наблюдается полная утрата клетками характеристик, типичных для щитовидной железы. Для АРЦЖ ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ обладает наивысшими

показателями чувствительности (до 100 %) и специфичности (до 90 %) по сравнению со стандартными рентгенологическими методиками, что позволяет выявлять значимо большее количество очагов, однако метод имеет и некоторые ограничения, связанные с разрешающей способностью томографа при визуализации образований, размерами менее 5–6 мм, особенно в легких или печени [9].

Результаты метаанализа показали большую вероятность выявления ФДГ-позитивных метастазов для АРЦЖ при мутации в гене *BRAF<sup>V600E</sup>*. По одной из теорий это связано с тем, что при конститутивной активации b-Raf, помимо нарушения работы натрий-йодного симпортера и снижения выработки тиреоглобулина, происходит активация транспортеров глюкозы (GLUT-1) [10]. Эти данные позволяют дополнительно рекомендовать проведение ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ пациентам с АРЦЖ и аналогичной мутацией *BRAF<sup>V600E</sup>* до терапии и в процессе динамического наблюдения как наиболее чувствительный и специфичный метод визуализации.

В описываемом случае ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ позволила выявить больший объем пораженных лимфатических узлов шеи и средостения по сравнению с рутинными методами диагностики, а также оценить эффект от проводимой терапии. Важно сравнивать динамику размеров опухолевых очагов при ПЭТ/КТ и КТ в виде однотипных исследований (нативных или после внутривенного контрастирования).

Стандартным подходом к лечению резектабельных форм АРЦЖ является трехкомпонентная терапия: хирургическое лечение с последующей химиолучевой терапией (ХЛТ). В последние годы стало очевидным, что знание молекулярных особенностей опухоли (в том числе ее мутационного статуса) может помочь при выборе способов терапии. АРЦЖ характеризуется высокой мутационной нагрузкой (в среднем 6 мутаций на опухоль) [11]. Наиболее частыми являются инактивирующие мутации антионкогена *p53*, встречающиеся в 70–88 % случаев [12], промотора гена *TERT* (около 73 %), генов *PIK3CA* (около 18 %), *NRAS* (около 18 %) и *PTEN* (около 15 %) [11].

Так как АРЦЖ часто возникает вследствие дедифференцировки папиллярного рака щитовидной железы, он может сохранять и свойственные для него мутации, в том числе *BRAF<sup>V600E</sup>* (встречается примерно в 25–45 % случаев АРЦЖ). Данная мутация является одной из наиболее изученных. В клетках с *BRAF<sup>V600E</sup>* происходит конститутивная активация сигнального пути ERK (рис. 10).

Недавно было показано (по аналогии с меланомой), что прием таргетных препаратов, ингибирующих b-Raf (дабрафениба, вемурафениба), пациентами с *BRAF<sup>V600E</sup>*-положительным АРЦЖ, приводит к быстрому ответу опухоли и увеличивает

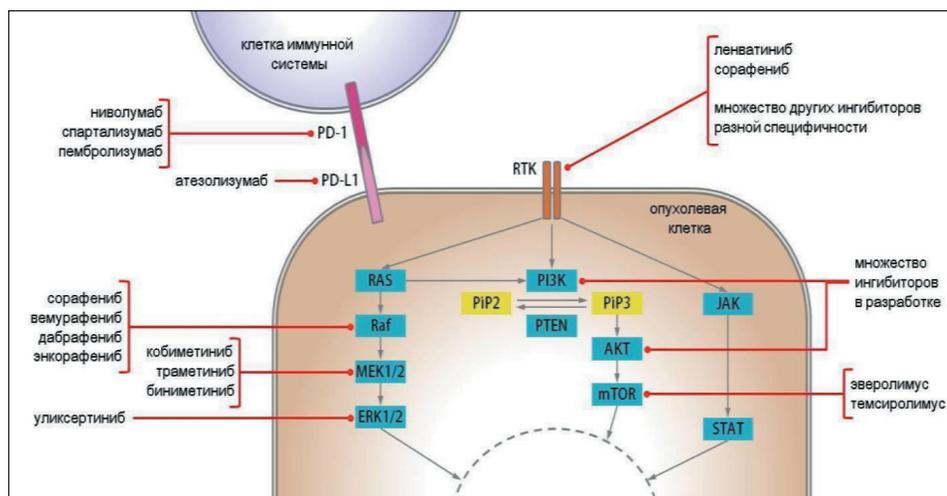


Рис. 10. Схема, отражающая сигнальные пути (ERK, PI3K/АКТ/mTOR, JAK/STAT), регуляция которых часто нарушается в опухолевых клетках, и молекулярные мишени для таргетной терапии. RTK – рецепторные тирозинкиназы (как общие для разных сигнальных путей, так и специфические)

Fig. 10. Diagram showing signaling pathways (ERK, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT), the regulation of which is often disrupted in tumor cells, and molecular targets for targeted therapy. RTK – receptor tyrosine kinases (both common for different signaling pathways, and specific)

продолжительность жизни [13]. Однако при применении ингибиторов b-Raf в качестве монотерапии достаточно быстро возникает устойчивость за счет реактивации пути ERK [14]. Поэтому для лечения  $BRAF^{V600E}$ -положительных опухолей ингибиторы b-Raf применяют совместно с ингибиторами MEK (траметиниба, кобиметиниба, биниметиниба) [15]. Ранее [7] была оценена эффективность применения дабрафениба совместно с траметинибом после хирургического вмешательства или лучевой терапии в случае  $BRAF^{V600E}$ -положительного АРЦЖ. Общий ответ составил 69 % (11 из 16 пациентов), а ожидаемая однолетняя выживаемость – 90 %. Сочетание дабрафениба и траметиниба было одобрено FDA для лечения пациентов с  $BRAF^{V600E}$ -положительным АРЦЖ [6].

В перечисленных исследованиях ингибиторы сигнального пути ERK применялись после проведения стандартной терапии (хирургической операции и/или комбинированной лучевой и химиотерапии). Недавно были описаны и примеры неoadъювантной таргетной терапии для нерезектабельных случаев  $BRAF^{V600E}$ -положительного АРЦЖ для перевода опухоли в категорию резектабельных. В работе 2018 г. [16] представлена исключительно быстрая регрессия опухоли: на момент диагноза пациент страдал от одышки, дисфагии и затруднения воздушной проводимости, но всего через два дня после начала приема дабрафениба избавился от стридора и тяжелой дисфагии, что позволило избежать проведения трахеостомии. В 2019 г. были описаны еще 5 примеров применения неoadъювантной терапии дабрафенибом и траметинибом для неоперабельного  $BRAF^{V600E}$ -положительного АРЦЖ [17]. Во всех случаях удалось провести резекцию первичной опухоли. При этом у пациентов,

возобновивших прием дабрафениба и траметиниба после хирургического вмешательства, лучевой и химиотерапии, не наблюдались признаки рецидива заболевания спустя год и более после постановки диагноза.

Отмечено, что применение таргетной терапии зачастую приводит к формированию у опухолевых клеток резистентности к используемым препаратам. В частности, известны различные варианты «обхода» клетками ингибирования сигнального пути ERK. На сегодняшний день есть очень мало данных о механизмах резистентности РЦЖ к терапии сочетанием ингибиторов b-Raf и MEK, но в работе [18] было показано, что это может происходить вследствие мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* (описаны 4 клинических случая применения дабрафениба с траметинибом, в которых после регистрации прогрессирования заболевания ПРЦЖ и АРЦЖ в опухолевых клетках были выявлены мутации в *RAS*:  $KRAS^{G12C}$ ,  $KRAS^{G12V}$ ,  $NRAS^{G13D}$ ,  $NRAS^{Q61K}$ ). Ранее мутации *BRAF* и *RAS* считались взаимоисключающими, однако уже описан ряд случаев, когда они определяются в рамках одной опухоли именно после терапии ингибиторами b-RAF и MEK (например, при колоректальном раке [19], при аденокарциноме легкого [20] и ПРЦЖ [21]).

Мутации в *KRAS* или *NRAS* приводят к возобновлению активной пролиферации опухолевых клеток, вероятно, за счет активации пути PI3K/АКТ/mTOR (рис. 10). Предполагаемым следующим шагом станут исследования применения ингибиторов RAS или пути PI3K/АКТ/mTOR. Недавно два новых селективных ингибитора мутантной формы  $KRAS^{G12C}$  перешли на стадию клинических исследований 1 и 2 фаз: AMG510 (клинические исследо-

вания NCT04380753, NCT04185883, NCT04303780 и NCT03600883) и MRTX849 (клиническое исследование NCT03785249). Для MRTX849 также планируется изучение эффективности совместного применения с новым ингибитором SHP2 – TNO155 (NCT04330664).

Другим примером таргетной терапии АРЦЖ, помимо ингибирования сигнального пути ERK, является использование иммунотерапии. Известно, что клетки АРЦЖ часто сверхэкспрессируют PD-L1 [22], лиганд мембранного белка PD-1, который экспрессируется на Т-клетках (рис. 10). Связывание PD-L1 с PD-1 не позволяет клеткам иммунной системы распознавать клетки опухоли. Соответственно, для лечения АРЦЖ могут применяться антитела к PD-1 (спартализумаб, пембролизумаб) или PD-L1 (атезолизумаб), блокирующие формирование комплекса PD-1/PD-L1. Для пациентов с b-Raf дикого типа такой подход – единственная системная альтернатива химиотерапии. В текущем году были опубликованы результаты клинического исследования спартализумаба (NCT02404441) с участием пациентов с *BRAF*<sup>V600E</sup>-отрицательным АРЦЖ [23, 24]. Общий ответ составил 29 % среди пациентов со сверхэкспрессией PD-L1 и 0 % у пациентов с PD-L1-отрицательными новообразованиями. Однолетняя выживаемость составила 52 % в группе PD-L1-положительного АРЦЖ. Таким образом, применение иммунотерапии показывает достаточно положительные результаты.

В соответствии с вышеизложенным наиболее оптимальным для пациентов с АРЦЖ представляется определение молекулярных особенностей опухоли в двух временных точках: как можно быстрее после постановки диагноза для принятия решения о неoadъювантной таргетной терапии и при прогрессировании заболевания. Во втором случае может быть получена информация о причине вторичной устойчивости к проводимой терапии и/или определена мишень для новой системной терапии.

В представленном клиническом случае у пациентки была диагностирована неоперабельная *BRAF*<sup>V600E</sup>-положительная опухоль. Таргетная терапия вемурафенибом и кобиметинибом была применена неoadъювантно, в результате чего произошло уменьшение опухоли и проведено хирургическое вмешательство в объеме R0. После резекции опухоли таргетная терапия была отменена решением консилиума на основании радикальности проведенного лечения. Через 4,5 мес динамического наблюдения по данным КТ был зафиксирован рецидив заболевания. После этого прием препаратов возобновлен. ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ показала положительную динамику на фоне проводимой таргетной терапии.

Дискуссионным является вопрос продолжительности применения таргетной терапии при АРЦЖ. По мнению исследовательской группы, специали-

зирующей на АРЦЖ, из клиники University of Texas MD Anderson Cancer Center, таргетную терапию следует начинать сразу после постановки диагноза и выявления мутации *BRAF*<sup>V600E</sup>, а также продолжать после резекции опухоли и завершения ХЛТ [17]. В 2 из 6 описанных этой группой клинических случаев задержка с возобновлением приема ингибиторов b-Raf и MEK после ХЛТ, по мнению авторов, могла способствовать развитию отдаленных метастазов. Однако в более ранней публикации той же группы описан случай, когда пациент прекращал прием дабрафениба и траметиниба после хирургического вмешательства и продолжил его лишь при рецидиве в шейных лимфатических узлах спустя 3,5 мес после резекции опухоли. В этом случае повторное назначение таргетной терапии привело к резорбции метастазов в лимфоузлах [16].

Таким образом, пока слишком мало данных в подтверждение или опровержение необходимости непрерывного приема ингибиторов b-Raf и MEK. В нашем случае пока недостаточно продолжительность наблюдения, однако произошедшее отдаленное метастазирование может быть связано с прерыванием таргетной терапии.

Терапия радиоактивным йодом не входит в стандарты лечения АРЦЖ, однако в нашем случае с учетом гистологических характеристик опухоли (метастазами в лимфатические узлы компонента папиллярного рака щитовидной железы с участками высококлеточного варианта) было принято решение о проведении радиойодаблации с целью элиминации радиойодафинных клеток и снижения клеточной массы опухоли.

### Заключение

Гистологические и цитологические исследования АРЦЖ, в том числе на дооперационном уровне, нередко сопровождаются известными трудностями в связи со структурной и клеточной гетерогенностью опухоли, наличием большого разнообразия морфотипов, существенными различиями в проявлении ИГХ-признаков вплоть до полной утраты большинства и иногда всех специфических биологических маркеров, включением разнообразных генетических путей дедифференцировки и опухолевой пролиферации, поэтому в каждом случае необходимо заручаться вторым (экспертным) мнением по морфологическому материалу, а также использовать дополнительные иммуногистохимические и молекулярно-генетические методики диагностики для оптимизации тактики лечения. Наличие в опухоли мутации *BRAF*<sup>V600E</sup> позволяет рассматривать терапию селективными ингибиторами сигнального пути ERK как действенный вариант системного противоопухолевого лечения АРЦЖ. С учетом высокой агрессивности АРЦЖ определение мутации *BRAF*<sup>V600E</sup> в опухоли должно проводиться в предельно сжатые сроки, а таргет-

ная терапия – сразу после подтверждения наличия данной драйверной мутации в опухоли. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет наиболее точно оценить ответ на системную терапию. Неоадьювантная таргетная терапия dabрафенибом/вемурафенибом и траметинибом/кобиметинибом значительно повышает резектабельность местнораспространенной BRAF<sup>V600E</sup>-положительной опухоли. Представленный клинический пример подтверждает эффективность комбинации вемурафениб + кобиметиниб.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smallridge R.C., Ain K.B., Asa S.L., Bible K.C., Brierley J.D., Burman K.D., Kebebew E., Lee N.Y., Nikiforov Y.E., Rosenthal M.S., Shah M.H., Shaha A.R., Tuttle R.M.; American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012 Nov; 22(11): 1104–39. doi: 10.1089/thy.2012.0302.
- Giuffrida D., Gharib H. Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2000; 11(9): 1083–9. doi: 10.1023/a:1008322002520.
- Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7(10): 569–80. doi: 10.1038/nrendo.2011.142.
- Ahmed S., Ghazarian M.P., Cabanillas M.E., Zafereo M.E., Williams M.D., Vu T., Schomer D.F., Debnam J.M. Imaging of Anaplastic Thyroid Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Mar; 39(3): 547–551. doi: 10.3174/ajnr.A5487.
- Rao S.N., Zafereo M., Dadu R., Busaidy N.L., Hess K., Cote G.J., Williams M.D., William W.N., Sandulache V., Gross N., Gunn G.B., Lu C., Ferrarotto R., Lai S.Y., Cabanillas M.E. Patterns of Treatment Failure in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2017 May; 27(5): 672–681. doi: 10.1089/thy.2016.0395.
- FDA approves dabrafenib plus trametinib for anaplastic thyroid cancer with BRAF V600E mutation [Internet]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-anaplastic-thyroid-cancer-braf-v600e-mutation> (cited 18.08.2020).
- 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 Jan 1; 36(1): 7–13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
- Пылев А.Л., Жандарова А.А., Петров К.С., Романов Д.С., Лисовой В.А., Голуб С.В. Анапластический рак щитовидной железы. Есть ли свет в конце туннеля? Опухоли головы и шеи. 2020; 10(1): 10–19. [Pylev A.L., Zhandarova A.A., Petrov K.S., Romanov D.S., Lisovoy V.A., Golub S.V. Anaplastic thyroid cancer. Is there a light at the end of the tunnel? Head and Neck Tumors. 2020; 10(1): 10–19. (in Russian)].
- 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 Apr; 10(2): 265–78. doi: 10.1016/j.epet.2014.12.009.
- Santhanam P., Khthir R., Solnes L.B., Ladenson P.W. The relationship of BRAF.V600e mutation status to FDG PET/CT avidity in thyroid cancer: a review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2018; 24(1): 21–26. doi: 10.4158/EP-2017-0080.
- Landa I., Ibrahimipac 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 Mar 1; 126(3): 1052–66. doi: 10.1172/JCI85271.
- Quiros R.M., Ding H.G., Gattuso P., Prinz R.A., Xu X. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary carcinomas due to BRAF and p53 mutations. *Cancer*. 2005; 103(11): 2261–8. doi: 10.1002/cncr.21073.
- Lim A.M., Taylor G.R., Fellowes A., Cameron L., Lee B., Hicks R.J., McArthur G.A., Angel C., Solomon B., Rischin D. BRAF Inhibition in BRAFV600E-Positive Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Mar; 14(3): 249–54. doi: 10.6004/jnccn.2016.0030.
- Paraiso K.H., Fedorenko I.V., Cantini L.P., Munko A.C., Hall M., Sondak V.K., Messina J.L., Flaherty K.T., Smalley K.S. Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. *Br J Cancer*. 2010 Jun 8; 102(12): 1724–30. doi: 10.1038/sj.bjc.6605714.
- Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A., Gonzalez R., Kefford R.F., Sosman J., Hamid O., Schuchter L., Cebon J., Ibrahim N., Kudchadkar R., Burris H.A. 3rd, Falchook G., Algazi A., Lewis K., Long G.V., Puzanov I., Lebowitz P., Singh A., Little S., Sun P., Allred A., Ouellet D., Kim K.B., Patel K., Weber J. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012 Nov 1; 367(18): 1694–703. doi: 10.1056/NEJMoa1210093.
- 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 Jul; 28(7): 945–951. doi: 10.1089/thy.2018.0060.
- 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 Aug; 29(8): 1036–43. doi: 10.1089/thy.2019.0133.
- Cabanillas M.E., Dadu R., Iyer P., Wanland K.B., Busaidy N.L., Ying A., Gule-Monroe M., Wang J.R., Zafereo M., Hofmann M.C. Acquired Secondary RAS Mutation in BRAFV600E-Mutated Thyroid Cancer Patients Treated with BRAF Inhibitors. *Thyroid*. 2020; 30(9): 1288–96. doi: 10.1089/thy.2019.0514.
- Midthun L., Shaheen S., Deisch J., Senthil M., Tsai J., Hsueh C.T. Concomitant KRAS and BRAF mutations in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Jun; 10(3): 577–581. doi: 10.21037/jgo.2019.01.10.
- Abravanel D.L., Nishino M., Sholl L.M., Ambrogio C., Awad M.M. An Acquired NRAS Q61K Mutation in BRAF V600E-Mutant Lung Adenocarcinoma Resistant to Dabrafenib Plus Trametinib. *J Thorac Oncol*. 2018 Aug; 13(8): e131e133. doi: 10.1016/j.jtho.2018.03.026.
- Bunney P.E., Zink A.N., Holm A.A., Billington C.J., Kotz C.M. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol Behav*. 2017 Jul 1; 176: 139–48. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.040.
- Bestman J.J., Serracino H.S., Zhu Y., Koenig M.R., Mateescu V., Sams S.B., French J.D. Tumor-Infiltrating T Cells and the PD-1 Checkpoint Pathway in Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(7): 2863–2873. doi: 10.1210/jc.2015-4227.
- Naing A., Gainor J.F., Gelderblom H., Forde P.M., Butler M.O., Lin C.C., Sharma S., Ochoa de Olza M., Varga A., Taylor M., Schellens J.H.M., Wu H., Sun H., Silva A.P., Faris J., Mataraza J., Cameron S., Bauer T.M. A first-in-human phase 1 dose escalation study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD-1 antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Immunother Cancer*. 2020 Mar; 8(1): e000530. doi: 10.1136/jitc-2020-000530.
- 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., Sadov 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 Aug 10; 38(23): 2620–2627. doi: 10.1200/JCO.19.02727.

Поступила/Received 16.08.2020  
 Принята в печать/Accepted 02.10.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Никифорович Петр Алексеевич**, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: nikiforovichdoc@gmail.com. SPIN-код: 7305-5232. ORCID: 0000-0003-4031-5050.

**Румянцев Павел Олегович**, доктор медицинских наук, директор НИИ онкоэндокринологии, заместитель директора, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7085-7976. ORCID: 0000-0002-7721-634X.

**Слепцов Илья Валерьевич**, доктор медицинских наук, хирург-эндокринолог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2481-4331. ORCID: 0000-0002-1903-5081.

**Устинова Татьяна Васильевна**, врач-онколог, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦП» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3638-0120. AuthorID (РИНЦ): 951518. ORCID: 0000-0002-2061-0522.

**Слащук Константин Юрьевич**, врач-эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3079-8033. ORCID: 0000-0002-3220-2438.

**Воробьев Сергей Леонидович**, кандидат медицинских наук, врач-патолог, директор ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код 5920-0603. ORCID: 0000-0002-7817-9069.

**Серженко Сергей Сергеевич**, врач-рентгенолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4713-8986. ORCID: 0000-0003-2326-1396.

**Абросимов Александр Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом фундаментальной патоморфологии, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4089-9502. ORCID: 0000-0001-8284-9996.

**Кудрявцева Анна Викторовна**, кандидат биологических наук, заведующая отделом, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 128262. SPIN-код: 5793-9358. Researcher ID (WOS): C-9032-2017.

**Семенов Арсений Андреевич**, кандидат медицинских наук, хирург-эндокринолог, клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6724-2170. ORCID: 0000-0001-6760-0025.

**Черников Роман Анатольевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением эндокринной хирургии, клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7093-1088. ORCID: 0000-0002-3001-664X.

**Поляков Андрей Павлович**, доктор медицинских наук, заведующий отделением микрохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦП» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1065-1352.

**Феденко Александр Александрович**, доктор медицинских наук, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9847-7668. AuthorID (РИНЦ): 823233. ORCID: 0000-0353-4472-5600.

**Болотина Лариса Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2787-5414. AuthorID (РИНЦ): 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687.

**Пайчадзе Анна Александровна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7492-2030. AuthorID (РИНЦ): 936943.

**Трушин Александр Юрьевич**, клинический ординатор отделения микрохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦП» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-0841-1464.

**Капрын Андрей Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. AuthorID (РИНЦ): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

**Захарова Галина Сергеевна**, кандидат химических наук, заведующая лабораторией молекулярной онкоэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3774-6551. ORCID: 0000-0002-2548-8511.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Никифорович Петр Алексеевич**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, статистическая обработка, иллюстрации, составление черновика рукописи.

**Румянцев Павел Олегович**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Слепцов Илья Валерьевич**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Устинова Татьяна Васильевна**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Слащук Константин Юрьевич**: анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Воробьев Сергей Леонидович**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Серженко Сергей Сергеевич**: анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Абросимов Александр Юрьевич:** разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Кудрявцева Анна Викторовна:** анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Семенов Арсений Андреевич:** анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Черников Роман Анатольевич:** анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Поляков Андрей Павлович:** анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Феденко Александр Александрович:** анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Болотина Лариса Владимировна:** анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Пайчадзе Анна Александровна:** анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Трушин Александр Юрьевич:** анализ научной работы, создание иллюстраций.

**Каприн Андрей Дмитриевич:** разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Захарова Галина Сергеевна:** разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHOR

**Petr A. Nikiforovich**, MD, Oncologist, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: nikiforovichdoc@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4031-5050.

**Pavel A. Rumiantsev**, MD, PhD, Deputy Director, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7721-634X.

**Pyra V. Sleptsov**, MD, PhD, N.I. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St.Petersburg State University (St.Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1903-5081.

**Tatiana V. Ustinova**, MD, Oncologist, P.A. Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2061-0522.

**Konstantin Y. Slashchuk**, MD, Endocrinologist, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3220-2438.

**Sergey L. Vorobyev**, MD, PhD, Director, National Center for Clinical Morphological Diagnostics (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7817-9069.

**Sergey S. Serzhenko**, MD, Radiologist, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2326-1396.

**Alexandr Yu. Abrosimov**, MD, PhD, Professor, Head of Pathomorphology Department, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8284-9996.

**Anna V. Kudryavtseva**, PhD, Head of Department, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Science, (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 128262. Researcher ID (WOS): C-9032-2017.

**Arseny A. Semenov**, MD, Surgeon, N.I. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies St.Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6760-0025.

**Roman A. Chernikov**, MD, DSc, Head of Endocrine Surgery Department, N.I. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St.Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-3001-664X

**Andrey P. Polyakov**, MD, DSc, Head of Microsurgery Department, P.A. Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1065-1352.

**Alexander A. Fedenko**, MD, DSc, Director of Clinical Oncology Department, Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0353-4472-5600.

**Larisa V. Bolotina**, MD, DSc, Head of Medical Oncology Department, Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4879-2687.

**Anna A. Paychadze**, MD, PhD, Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia).

**Alexandr Y. Trushin**, oncologist fellow, Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0841-1464.

**Andrey D. Kaprin**, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

**Galina S. Zakharova**, PhD, Head of Molecular Endocrine Oncology Laboratory, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia).  
ORCID: 0000-0002-2548-8511.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Petr A. Nikiforovich:** study conception and design, data analysis, statistical processing, illustrations, drafting of the manuscript.  
**Pavel A. Rumiantsev:** study conception and design, data analysis, critical review for important intellectual content.  
**Ilya V. Sleptsov:** study conception and design, data analysis, and interpretation, critical review for important intellectual content.  
**Tatiana V. Ustinova:** study conception and design, data analysis and interpretation, critical review for important intellectual content.  
**Konstantin Y. Slashchuk:** data analysis, peer review, critical review for important intellectual content.  
**Sergey L. Vorobyev:** study conception and design, data analysis and interpretation, critical review for important intellectual content.  
**Sergey S. Serzhenko:** data supervision, peer review, critical review for important intellectual content.  
**Alexandr Yu. Abrosimov:** study conception, data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.  
**Anna V. Kudryavtseva:** study conception, data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.  
**Arseny A. Semenov:** study conception, data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.  
**Roman A. Chernikov:** study conception, data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.  
**Andrey P. Polyakov:** data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.  
**Alexander A. Fedenko:** data analysis and interpretation, critical review for important intellectual content.  
**Larisa V. Bolotina:** data analysis and interpretation, critical review for important intellectual content.  
**Anna A. Paychadze:** data analysis and interpretation, critical review for important intellectual content.  
**Alexandr Y. Trushin:** data analysis, picture making.  
**Andrey D. Kaprin:** study conception, data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.  
**Galina S. Zakharova:** study conception, data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.

#### ***Funding***

*This study required no funding.*

#### ***Conflict of interest***

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