

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-52-59>

Оптимизация этапа системной терапии в лечении пациентов с анапластическим раком щитовидной железы: опыт одного центра

Э.С. Дзелялов¹, И.В. Слепцов¹, Р.А. Черников¹, Н.И. Тимофеева¹, О.А. Середа¹, Ю.В. Михеева²,
А.Б. Зилькарнаев³, К.Г. Шостка¹, А.М. Белоусов¹, Р.В. Орлова^{1,4}

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190103 Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

⁴СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 192288 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56

Контакты: Эрнест Серверович Дзелялов ernest.dzheljalov@gmail.com

Введение. Анапластический рак щитовидной железы – редкое и крайне агрессивное заболевание, характеризующееся неблагоприятным прогнозом. Совершенствование системной терапии расширило возможности лечения данной патологии, однако его эффективность остается ограниченной.

Цель исследования – оценить эффективность различных режимов системной терапии у пациентов с анапластическим раком щитовидной железы в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование пациентов, которые получали системную терапию в период с 2019 по 2024 г. в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, с оценкой выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоты объективного ответа.

Результаты. Получены данные об эффективности 4 режимов системной терапии: дабрафениб + траметиниб ($n = 41$; с мутацией в гене *BRAF* – 41 (100 %) случай, без предшествующей терапии – 36 (87,8 %)), паклитаксел + карбоплатин ($n = 55$; с мутацией в гене *BRAF* – 14 (25,5 %) случаев, без предшествующей терапии – 44 (80 %)); доксорубицин ($n = 17$; с мутацией в гене *BRAF* – 6 (35,3 %) случаев, с предшествующей терапией – 17 (100 %)); пембролизумаб + ленватиниб ($n = 18$; с мутацией в гене *BRAF* – 5 (27,8 %) случаев, без предшествующей терапии – 11 (61,1 %)). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе дабрафениба и траметиниба составила 163 дня (95 % доверительный интервал 93–402), в группе паклитаксела и карбоплатина – 71, в группе доксорубицина – 42, в группе пембролизумаба и ленватиниба не была достигнута. Частота объективного ответа при лечении дабрафенибом и траметинибом оказалась равной 65,9 %, паклитакселом и карбоплатином – 16,4 %, доксорубицином – 0 %, пембролизумабом и ленватинибом – 50 %. Медиана общей выживаемости у пациентов с мутацией в гене *BRAF* составила 299 дней, у пациентов без нее – 156. Одно- и 2-летняя общая выживаемости в этих группах оказалась равной 41,3 и 32,5 % против 21,4 и 16,1 % соответственно.

Заключение. Иммунотаргетная терапия является перспективным направлением в лечении анапластического рака щитовидной железы, однако наблюдение за этой группой пациентов продолжается. Необходим дальнейший поиск новых методов лечения данной патологии.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, рак щитовидной железы, системная терапия, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Дзелялов Э.С., Слепцов И.В., Черников Р.А. и др. Оптимизация этапа системной терапии в лечении пациентов с анапластическим раком щитовидной железы: опыт одного центра. Опухоли головы и шеи 2025;15(4): 52–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-52-59>

Optimization of the systemic therapy stage in the management of patients with anaplastic thyroid cancer: the experience of one center

E.S. Dzhelialov¹, I.V. Sleptsov¹, R.A. Chernikov¹, N.I. Timofeeva¹, O.A. Sereda¹, Yu.V. Mikheeva², A.B. Zulkarnaev³, K.G. Shostka¹, A.M. Belousov¹, R.V. Orlova^{1,4}

¹N.I. Pirogova Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University; 154 Fontanka River Emb., Saint Petersburg 190103, Russia;

²National Medical Research Centre "Treatment and Rehabilitation Centre", Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

³M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

⁴City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 192288, Russia

Contacts: Ernest Serverovich Dzhelialov ernest.dzhelialov@gmail.com

Introduction. Anaplastic thyroid cancer is a rare and extremely aggressive disease characterized by unfavorable prognosis. Improvement of systemic therapy allowed to treat this pathology, however its efficacy is limited.

Aim. To evaluate in real clinical practice efficacy of various systemic therapy regimens in patients with anaplastic thyroid cancer.

Materials and methods. A retrospective study of patients who received systemic therapy between 2019 and 2024 in N.I. Pirogova Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University was performed with assessment of progression-free survival, overall survival, and objective response rate.

Results. Data on efficacy of 4 systemic therapy regimens were obtained: dabrafenib+ trametinib ($n = 41$; with *BRAF* gene mutation 41 (100 %) cases, without previous therapy 36 (87.8 %) cases), paclitaxel + carboplatin ($n = 55$; with *BRAF* gene mutation 14 (25.5 %) cases, without previous therapy 44 (80 %) cases); doxorubicin ($n = 17$; with *BRAF* gene mutation 6 (35.3 %) cases, with previous therapy 17 (100 %) cases); pembrolizumab + lenvatinib ($n = 18$; with *BRAF* gene mutation 5 (27.8 %) cases, without previous therapy 11 (61.1 %) cases). Median progression-free survival in the dabrafenib + trametinib group was 163 days (95 % confidence interval 93–402), in the paclitaxel + carboplatin group 71 days, in the doxorubicin group 42 days, not reached in the pembrolizumab + lenvatinib group. Objective response rate for dabrafenib + trametinib therapy was 65.9 %, for paclitaxel + carboplatin 16.4 %, for doxorubicin 0 %, for pembrolizumab + lenvatinib 50 %. Median overall survival of patients with *BRAF* gene mutation was 299 days, of patients without it 156 days. One- and 2-year overall survival in these groups was 41.3 and 32.5 % versus 21.4 and 16.1 %, respectively.

Conclusion. Immune therapy is a promising approach to treatment of anaplastic thyroid cancer but observation of these patients continues. Further search for new treatments for this pathology is necessary.

Keywords: anaplastic thyroid cancer, thyroid cancer, systemic therapy, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy

For citation: Dzhelialov E.S., Sleptsov I.V., Chernikov R.A. et al. Optimization of the systemic therapy stage in the management of patients with anaplastic thyroid cancer: the experience of one center. *Opukholi golovy i shEI = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):52–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-52-59>

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) — редкая и крайне агрессивная опухоль, частота встречаемости которой составляет от 1,3 до 9,8 % случаев РЩЖ (медиана — 3,6 %; в США — 1,7 %) [1]. По данным литературы, медиана выживаемости не превышает 5 мес, 1-летняя общая выживаемость составляет не более 20 % [2].

Возможности системной терапии АРЩЖ ограничены, а поиск новых методов лечения и проведение клинических исследований сопряжены с определенными трудностями в связи с крайне агрессивным течением заболевания и его редкостью. Как правило, при АРЩЖ наблюдается низкая чувствительность к цитотоксической химиотерапии, в короткие сроки развивается резистентность к терапии [1, 3]. Своего рода прорывом в лечении пациентов с данной патологией стало применение таргетной терапии, в частности

использование анти-*BRAF*/*MEK*-препаратов при наличии мутации в гене *BRAF*, которая встречается в 20–45 % случаев, что позволило повысить частоту объективного ответа (ЧОО) до 56 %, а также увеличить показатели 1-летней общей выживаемости (ОВ) до 51,7 % [4].

Ведение пациентов с АРЩЖ остается сложной задачей с точки зрения клинической медицины и организации здравоохранения. Неблагоприятный прогноз (крайне низкая выживаемость из-за быстрого роста опухоли и метастазирования) и отсутствие эффективных методов лечения затрудняют лечебно-диагностический процесс, что является настоящим вызовом для практикующих врачей.

Несмотря на применение таргетной терапии при *BRAF*-положительных опухолях и увеличение значимости иммунотерапии, оптимальная последовательность и комбинации системной терапии при различных

молекулярных подтипах АРЩЖ остаются неопределенными. Существующие исследования ограничены малым размером выборки и гетерогенными популяциями пациентов.

В статье представлен опыт системной терапии АРЩЖ, рассмотрены ее режимы, проанализированы результаты лечения и сложности, которые могут возникнуть. Настоящее исследование направлено на выявление оптимальных стратегий лечения данной патологии на основе молекулярно-генетических характеристик опухоли и на определение факторов, влияющих на эффективность различных режимов системной терапии и выживаемость пациентов.

Цель исследования — оценить эффективность различных режимов системной терапии у пациентов с АРЩЖ в условиях реальной клинической практики и выявить факторы, влияющие на выживаемость и ответ на терапию.

Материалы и методы

Дизайн исследования. С учетом редкости АРЩЖ мы проанализировали данные, полученные в реальной клинической практике. Такой подход признан международными регуляторными организациями как валидный для исследований редких опухолей, когда проведение стандартизированных рандомизированных исследований затруднено из-за малого числа пациентов и/или их географической разобщенности [5–7].

Проведено ретроспективное исследование данных медицинских карт пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом АРЩЖ, с 2019 по 2024 г. получивших лечение в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. В анализ вошли демографические показатели (возраст, пол больных), стадия заболевания по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания (2017), гистологический тип опухоли, проводимое лечение (химио-, таргетная, иммунотаргетная терапия), исходы (ЧОО, выживаемость без прогрессирования (ВБП), ОВ).

Критериями включения в исследование были верифицированный диагноз АРЩЖ, получение в период с 2019 по 2024 г. системной терапии (минимум 1 цикл или инициирование таргетной терапии), возраст пациентов ≥ 18 лет, наличие в медицинской документации данных о проведенном лечении и ответе на него. Критерии исключения в связи с наблюдательным характером исследования были не предусмотрены.

Проанализирована эффективность следующих режимов системной терапии:

- паклитаксел в дозе 175 мг/м² + карбоплатин (площадь под кривой (AUC) 6) каждые 3 нед (в 1-й линии терапии при отсутствии мутации в гене *BRAF* и во 2-й линии при ее наличии);

- дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в день + траметиниб в дозе 2 мг 1 раз в день ежедневно (в 1-й линии терапии при наличии мутации в гене *BRAF*);
- доксорубин в дозе 60 мг/м² каждые 3 нед (во 2-й линии терапии при отсутствии мутации в гене *BRAF* и в 3-й линии при ее наличии);
- пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед + лenvатиниб в дозе 20 мг ежедневно (текущий исследовательский режим — в 1-й линии при отсутствии мутации в гене *BRAF* и во 2-й линии при ее наличии).

Конечные точки. Терапевтические исходы представлены в виде конечных точек:

- первичные конечные точки — ВБП (изолированно, отдельно по каждому режиму системной терапии: паклитаксел + карбоплатин, доксорубин, дабрафениб + траметиниб, пембролизумаб + лenvатиниб);
- вторичные конечные точки — ЧОО (изолированно, отдельно по каждому режиму системной терапии: паклитаксел + карбоплатин, доксорубин, дабрафениб + траметиниб, пембролизумаб + лenvатиниб), 1- и 2-летняя ОВ при наличии мутации в гене *BRAF* и при ее отсутствии, 1- и 2-летняя ОВ по всей выборке;
- эксплоративные конечные точки — взаимосвязь гистологического типа опухоли с ответом на терапию.

Определение исходов. В качестве исходов рассматривались ЧОО — доля пациентов с частичным или полным ответом на проводимую терапию, которая определялась по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1), ВБП — время с даты начала лечения до прогрессирования заболевания по данным рентгенологического исследования или смерти пациента по любой причине и ОВ — время с даты начала лечения до смерти пациента по любой причине.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием теста Шапиро–Уилка для проверки нормальности распределения количественных данных (возраст пациентов) и метода Каплана–Майера для оценки ВБП и ОВ. Для каждой группы рассчитана медиана ВБП в днях с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Для сравнения ОВ между группами (с мутацией V600E в гене *BRAF* и без нее) применяли *log-rank*-тест. Отношение рисков (ОР) оценивали с помощью регрессии Кокса.

Частота объективного ответа определялась как доля пациентов, достигших полного или частичного ответа согласно критериям RECIST 1.1, с расчетом 95 % ДИ. Анализ проводили отдельно по каждой терапевтической группе без прямого статистического сравнения между группами в связи с ретроспективным характером исследования и гетерогенностью выборки.

Результаты

В исследование включены 94 пациента, с 2019 по 2024 г. получавших системную терапию по поводу АРШЖ (табл. 1). Выполнена проверка нормальности распределения количественных показателей (возраст пациентов): Выявлено, что возраст пациентов распределен нормально ($W = 0,9821$; $p = 0,2254$) ($p > 0,05$). Возраст больных представлен в виде среднего значения \pm стандартное отклонение с указанием минимального и максимального значений.

Средний возраст пациентов составил $65,7 \pm 11,7$ года (диапазон 34–91 год). Преобладали пациенты женского пола (63 (67 %) случая). У 41 (43,6 %) больного выявлена мутация V600E в гене *BRAF*. Заболевание стадии IVA было в 10 (10,6 %) случаях, IVB – в 32 (34 %), IVC – в 52 (55,3 %).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, $M \pm SD$ (min–max), лет Age, $M \pm SD$ (min–max), years	$65,7 \pm 11,7$ (34–91)
Пол, n (%): Sex, n (%): женский female мужской male	63 (67) 31 (33)
<i>BRAF</i> -статус, n (%): <i>BRAF</i> status, n (%): мутация есть mutation present мутации нет mutation absent	41 (43,6) 59 (56,4)
Режим лечения, n : Treatment regimen, n :	
дабрафениб + траметиниб dabrafenib + trametinib	41
паклитаксел + карбоплатин paclitaxel + carboplatin	55
доксорубицин doxorubicin	17
пембролизумаб + ленватиниб pembrolizumab + lenvatinib	18

Примечание. *M* – среднее значение; *SD* – стандартное отклонение; *min* – минимальное значение; *max* – максимальное значение.

Note. *M* – mean; *SD* – standard deviation; *min* – minimal value; *max* – maximal value.

Хирургическое лечение первичной опухоли выполнено 61 (64,9 %) пациенту, из них 29 (47,5 %) – с мутацией в гене *BRAF*. Резекция в объеме R0/R1 проведена 40 больным (50 % случаев – с мутацией в гене *BRAF*). Отдаленные метастазы отсутствовали лишь

у 22 из 40 пациентов, которым проведено радикальное хирургическое лечение первичной опухоли. У 10 пациентов, перенесших операцию, было заболевание IVA стадии, у 24 – IVB стадии, у 27 – IVC стадии. У 22 (66,7 %) из 33 больных, которым по тем или иным причинам хирургическое вмешательство не выполнялось (нерезектабельный опухолевый процесс, отягощенный соматический статус), не было мутации в гене *BRAF*, у 25 (75,8 %) больных выявлено заболевание IVC стадии.

В ходе исследования пациенты получали системную терапию в следующих режимах:

- дабрафениб + траметиниб – у пациентов с мутацией V600 в гене *BRAF* ($n = 41$) (без предшествующей системной терапии – 36 (87,8 %) случаев);
- паклитаксел + карбоплатин ($n = 55$) (без предшествующей терапии – 44 (80 %) случая; с мутацией в гене *BRAF* – 14 (25,5 %));
- доксорубицин – у пациентов с предшествующей системной терапией ($n = 17$) (с мутацией в гене *BRAF* – 6 (35,3 %) случаев);
- пембролизумаб + ленватиниб ($n = 18$) (без предшествующей системной терапии – 11 (61,1 %) случаев; с мутацией в гене *BRAF* – 5 (27,8 %)) (табл. 2).

Результаты лечения оценивались согласно первичным и вторичным конечным точкам изолированно, отдельно по каждому режиму системной терапии (независимо от линии терапии). В группе дабрафениба и траметиниба медиана ВБП составила 163 дня (95 % ДИ 93–402), ЧОО – 65,9 % (95 % ДИ 50,5–78,4), в группе паклитаксела и карбоплатина – 71 день (95 % ДИ 48–104) и 16,4 % (95 % ДИ 8,9–28,3) соответственно, в группе доксорубицина – 42 дня (95 % ДИ 22–60) и 0 % (95 % ДИ 0,0–18,4) соответственно. В группе пембролизумаба и ленватиниба медиана ВБП не была достигнута, ЧОО оказалась равной 50 % (95 % ДИ 29–71).

Общая выживаемость оценивалась в подгруппах пациентов с мутацией в гене *BRAF* и без нее по всей выборке. У больных без мутации в гене *BRAF* медиана ОВ составила 156 дней (95 % ДИ 116–325), 1-летняя ОВ – 21,4 % (95 % ДИ 10,8–42,4), 2-летняя ОВ – 16,1 % (95 % ДИ 6,6–39); у пациентов с мутацией в этом гене – 299 дней (95 % ДИ 194 – не достигнута), 41,3 % (95 % ДИ 27,6–61,7) и 32,5 % (95 % ДИ 19,3–54,8) соответственно. По всей выборке медиана ОВ оказалась равной 226 дней (95 % ДИ 178–325); 1-летняя ОВ – 31,4 % (95 % ДИ 22,1–44,6); 2-летняя ОВ – 24,4 % (95 % ДИ 15,4–38,5) (рис. 1).

Проведен сравнительный анализ ОВ между 2 группами пациентов (с *BRAF*-положительным и *BRAF*-отрицательным статусами). *Log-rank*-тест показал статистически значимое различие между группами (χ^2 -критерий = 4,23; $p = 0,04$). У пациентов с мутацией в гене *BRAF* ОР составило 0,58 (95 % ДИ 0,34–0,98; $p = 0,04$) (рис. 2).

Сквамоидный тип опухоли выявлен у 10 (10,5 %) пациентов, плеоморфный – у 9 (9,5 %), эпителиоидный – у 20 (21,1 %), саркоматоидный – у 9 (9,5 %), веретеноклеточный – у 11 (11,6 %), малоклеточный – у 3 (3,2 %), рабдоидный – у 4 (4,2 %). В 29 (30,5 %) случаях данные о гистологическом типе опухоли отсутствовали.

Эксплоративные конечные точки: широкий размах включенных в анализ гистологических паттернов и небольшое количество пациентов в каждом из них не позволили выявить убедительных данных о взаимосвязи между ними и ответом на системную терапию.

Обсуждение

Сравнительный анализ данных. Результаты нашего исследования были сопоставлены с данными мировой литературы (непрямое сравнение). В популяции пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* ($n = 41$) медиана ВБП составила 163 дня, ЧОО – 65,9 %. В аналогичном по клинико-морфологическим характеристикам ис-

следовании V. Subbiah и соавт. (пациенты с мутацией в гене *BRAF*, смешанная группа по стадиям и линиям лечения, 42 % случая – с предшествующей системной терапией, режим таргетной терапии – дабрафениб + траметиниб) ($n = 36$) ЧОО оказалась равной 56 %, медиана ВБП – 6,7 мес [3].

Наиболее достоверные данные об эффективности комбинации паклитаксела и карбоплатина получены в ходе одного из крупнейших рандомизированных исследований АРЦЖ J.A. Sosa и соавт. ($n = 80$) (без стратификации по статусу *BRAF*; 73,8 % случаев с предшествующим хирургическим лечением; 97,5 % – без предшествующей системной терапии), где оценивалась клиническая польза добавления фосбретабулина к обсуждаемой схеме [8]. Несмотря на отсутствие статистически и клинически значимых различий между экспериментальной и контрольной группами, получена необходимая для рутинной клинической практики информация: в группе паклитаксела и карбоплатина

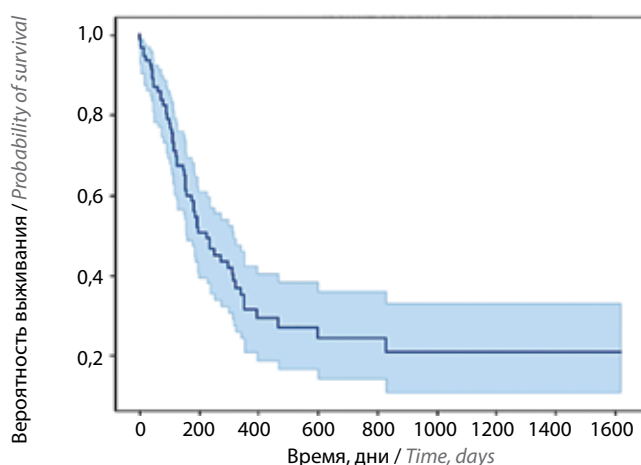


Рис. 1. Общая выживаемость по всей выборке
Fig. 1. Overall survival in the total group

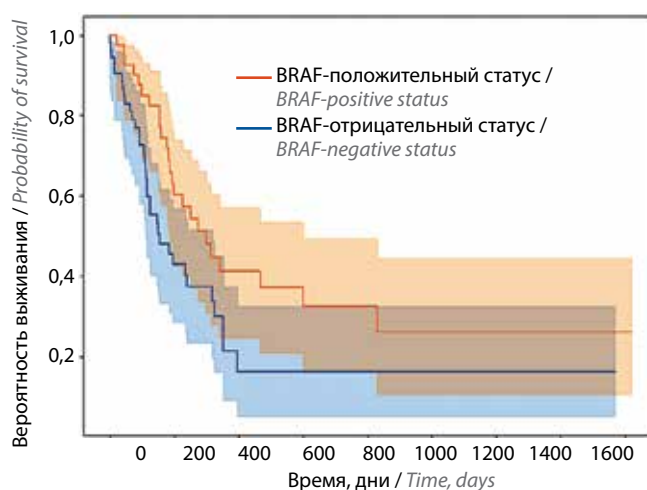


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с *BRAF*-положительным и *BRAF*-отрицательным статусами
Fig. 2. Overall survival of patients with *BRAF*-positive and *BRAF*-negative statuses

Таблица 2. Распределение пациентов по режимам системной терапии, n (%)

Table 2. Patient distribution per systemic therapy regimens, n (%)

Режим Regimen	1-я линия 1 st line	Последующие линии Subsequent lines	<i>BRAF</i> -положительный статус <i>BRAF</i> -positive status
Дабрафениб + траметиниб Dabrafenib + trametinib	36 (87,8)	5 (12,2)	41 (100)
Паклитаксел + карбоплатин Paclitaxel + carboplatin	44 (80)	11 (20)	14 (25,5)
Доксорубицин Doxorubicin	0	17 (100)	6 (35,3)
Пембролизумаб + ленватиниб Pembrolumab + lenvatinib	11 (61,1)	7 (38,9)	5 (27,8)

медиана ВВП составила 3,1 мес, ЧОО – 16 %. N. Onoda и соавт. оценили эффективность еженедельного применения паклитаксела в монорежиме ($n = 56$; смешанная по стадиям группа; пациенты без предшествующей системной терапии и без стратификации по статусу *BRAF*) [9]. Медиана ВВП достигла 1,6 мес, ЧОО составила 21 % (у 9 из 42 пациентов, имеющих доступные для измерения опухолевые очаги). Несмотря на непрямой характер сравнения, различия в показателях выживаемости, вероятно, следует трактовать в пользу комбинированной терапии, однако для подтверждения этой гипотезы необходимы проспективные исследования. В ходе нашего исследования ($n = 55$) медиана ВВП составила 71 день, ЧОО – 16,4 %.

Данные об эффективности доксорубина в монорежиме представлены в классической работе K. Shimaoka и соавт. [10]. Одна из групп в этом исследовании состояла из 21 пациента с АРЦЖ (заболевание разных стадий, данные о предшествующей системной терапии не указаны, без стратификации по *BRAF*-статусу), каждому из которых инициирована химиотерапия с использованием доксорубина. По итогам лечения ЧОО отмечен у 1 больного. Авторы не указали детализированные показатели выживаемости по группам, однако в сводной таблице имеется неуточненная информация о медиане ОВ в группе АРЦЖ, которая составила 2,7 мес. В ходе нашего анализа случаев объективного ответа отмечено не было, медиана ВВП оказалась равной 42 дня. Однако стоит отметить, что в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета доксорубин всегда используется в поздних линиях лечения. Более точные данные об эффективности иммунотаргетной терапии будут получены в ходе проспективного исследования NCT06374602.

Наблюдаемое незначительное расхождение между полученными нами результатами и данными проспективных исследований, вероятно, связано с различиями в популяции пациентов. В условиях реальной клинической практики у больных АРЦЖ чаще наблюдаются выраженные соматические нарушения и высокая коморбидность. Ретроспективный дизайн исследования и небольшая выборка в совокупности с вышеперечисленными факторами ограничивают проведение прямого сравнения полученных нами данных с результатами проспективных исследований.

Роль хирургического лечения. Хирургическое лечение первичной опухоли выполнено 61 (64,9 %) пациенту, из них 40 (65,6 %) пациентам проведена резекция первичной опухоли в объеме R0/R1. Однако следует подчеркнуть, что лишь у 22 из 40 больных, которым выполнено хирургическое вмешательство с резекцией первичной опухоли в объеме R0/R1, не было отдаленных метастазов к моменту операции. Таким образом, лишь у трети пациентов, получивших хирургическое

лечение, наблюдалась локализованная форма заболевания, что подчеркивает трудности отбора кандидатов для оперативного вмешательства.

Ограничения исследования. Исследование имеет ограничения, связанные с гетерогенностью популяции пациентов в отношении линий терапии. В связи с редкостью заболевания и необходимостью максимального анализа имеющихся данных в исследование включены все больные, получавшие системную терапию, независимо от ее линии. Это привело к формированию смешанных групп, где один и тот же режим лечения мог применяться в разных линиях в зависимости от клинической ситуации и молекулярно-генетических характеристик опухоли.

При интерпретации результатов следует учитывать ограничения нашего исследования, связанных:

- с его дизайном – исследование основано на ретроспективном анализе данных, что увеличивает вероятность возникновения различных видов систематических ошибок, включая информационные ошибки и ошибки отбора;
- небольшим размером выборки – числа пациентов достаточно для получения предварительных данных, однако недостаточно для детального анализа подгрупп, что привело к широким доверительным интервалам и, вероятно, ограничило статистическую мощность результатов (не исключается вариабельность данных и меньшая точность оценки медианы);
- гетерогенностью по стадиям – несмотря на то, что у пациентов был только АРЦЖ IV стадии, разделение по стадиям IVA, IVB и IVC отсутствует;
- соматическим статусом – отсутствует стратификация по шкале оценки общего состояния онкологического пациента Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и коморбидности. Влияние соматического статуса не учитывалось при анализе выживаемости в связи с недостаточным числом пациентов, однако у больных со значением по шкале ECOG 2 балла наблюдалась тенденция к худшей выживаемости;
- дисбалансом по группам:
 - отсутствует стратификация по предшествующему лечению;
 - результаты лечения представлены изолированно, отдельно по каждому режиму. Необходимо иметь в виду, что у одного пациента могли быть использованы разные режимы, и данные об их эффективности представлены отдельно по каждой группе без прямого сравнительного анализа между ними (это объясняет выбор ВВП в качестве первичной конечной точки).

Интерпретация результатов. В ходе ретроспективного анализа 5-летнего опыта системной терапии

пациентам с АРЩЖ выявлен ряд важных моментов, касающихся эффективности и сложности ведения этой группы пациентов. Во-первых, несмотря на существенный прогресс в области системной терапии, лечение АРЩЖ остается крайне сложной задачей. Это связано с агрессивным характером заболевания, быстрым формированием резистентности к терапии и отсутствием ее стандартных алгоритмов. Во-вторых, результаты нашего исследования подтверждают необходимость персонализированного подхода к лечению пациентов с АРЩЖ. Определение молекулярного профиля опухоли, в частности выявление мутаций в гене *BRAF*, становится ключевым фактором выбора терапевтической стратегии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные с *BRAF*-положительным статусом имеют более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с *BRAF*-отрицательным статусом. Статистически значимые различия в показателях общей выживаемости между группами ($p = 0,04$) и снижение риска смерти (ОР 0,58) подчеркивают важность *BRAF*-статуса как прогностического фактора. В-третьих, следует учитывать необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению, предполагающего совместную работу онкологов, эндокринологов, хирургов, радиотерапевтов и врачей паллиативной помощи. Взаимодействие специалистов позволяет обеспечить комплексное ведение пациентов, оптимизировать схемы лечения и повысить качество жизни больных.

Выживаемость при АРЩЖ продолжает быть низкой, однако совершенствование терапевтических стратегий на основе данных молекулярной диагностики, применение таргетных препаратов в комбинации с иммунотерапией ингибиторами контрольных точек и мультидисциплинарный подход могут привести к улучшению прогноза, что позволяет оптимизировать существующие методики ведения этой группы пациентов.

Исходя из полученных данных, мы предлагаем следующие направления для дальнейших исследований:

- проведение проспективных клинических испытаний с использованием комбинаций таргетных препаратов и иммунотерапии для выявления новых эффективных комбинаций;
- разработка персонализированных подходов к лечению, учитывающих молекулярно-генетические особенности опухоли, возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний и другие факторы;
- повышение доступности таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек для пациентов с АРЩЖ.

Заключение

Опыт ведения пациентов с АРЩЖ демонстрирует сложность и многогранность этой задачи. Несмотря на прогресс в таргетной терапии, АРЩЖ остается агрессивным заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Результаты нашего исследования демонстрируют необходимость комплексного подхода к лечению данной патологии, включающего не только химиотерапию, но и индивидуальный подбор препаратов, основанный на генетическом профиле опухоли, мониторинг эффективности терапии и своевременную коррекцию лечебной тактики.

Согласно полученным нами данным комбинация таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек является перспективным направлением в лечении АРЩЖ, однако наблюдение за этой группой пациентов продолжается. Необходим дальнейший поиск новых методов лечения, направленных на повышение эффективности терапии и улучшение качества жизни пациентов с данной патологией.

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

1. Jannin A., Escande A., Al Ghuzlan A. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an update. *Cancers (Basel)* 2022;14(4):1061. DOI: 10.3390/cancers14041061
2. Smallridge R.C., Copland J.A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):486–97. DOI: 10.1016/j.clon.2010.03.013
3. Bible K.C., Kebebew E., Brierley J. et al. 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
4. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with *BRAF* V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol* 2022;33(4):406–15. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.014
5. Mavroeidis L., Napolitano A., Huang P., Jones R.L. Real-world evidence for ultra rare cancers. *Rare Tumors* 2024;16:20363613241234207. DOI: 10.1177/20363613241234207
6. Schott A.F., Welch J.J., Verschraegen C.F., Kurzrock R. The National Clinical Trials Network: conducting successful clinical trials of new therapies for rare cancers. *Semin Oncol* 2015;42(5):731–9. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.07.010
7. Jenkins D.A., Hussein H., Martina R. et al. Methods for the inclusion of real-world evidence in network meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 2021;21(1):207. DOI: 10.1186/s12874-021-01399-3
8. Sosa J.A., Elisei R., Jarzab B. et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014;24(2):232–40. DOI: 10.1089/thy.2013.0078
9. Onoda N., Sugino K., Higashiyama T. et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid cancer patients: a nationwide prospective study. *Thyroid* 2016;26(9):1293–9. DOI: 10.1089/thy.2016.0072
10. Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D. et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56(9):2155–60. DOI: 10.1002/1097-0142(19851101)56:9<2155::aid-cnrc2820560903>3.0.co;2-e

Вклад авторов

Э.С. Дзелялов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи;
И.В. Слепцов: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
Р.А. Черников, К.Г. Шостка, А.М. Белоусов, Р.В. Орлова: сбор и обработка материала, редактирование;
Н.И. Тимофеева О.А. Серeda, Ю.В. Михеева: сбор и обработка данных;
А.Б. Зулкарнаев: статистическая обработка данных.

Authors' contributions

E.S. Dzheljalov: development of the concept and design of research, data collection and processing, article writing;
I.V. Sleptsov: development of the concept and design of research, editing;
R.A. Chernikov, K.G. Shostka, A.M. Belousov, R.V. Orlova: collection and processing of material, editing;
N.I. Timofeeva O.A. Sereda, Yu.V. Mikheeva: data collection and processing;
A.B. Zulkarnaev: statistical data processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.С. Дзелялов / E.S. Dzheljalov: <https://orcid.org/0000-0002-2571-243X>
И.В. Слепцов / I.V. Sleptsov: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>
Р.А. Черников / R.A. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>
Н.И. Тимофеева / N.I. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6594-8845>
О.А. Серeda / O.A. Sereda: <https://orcid.org/0000-0001-7553-2026>
Ю.В. Михеева / Yu.V. Mikheeva: <https://orcid.org/0009-0009-2644-3102>
А.Б. Зулкарнаев / A.B. Zulkarnaev: <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>
К.Г. Шостка / K.G. Shostka: <https://orcid.org/0000-0003-2654-1190>
А.М. Белоусов / A.M. Belousov: <https://orcid.org/0000-0002-2274-8170>
Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Статья поступила: 01.09.2025. **Принята к публикации:** 30.09.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.

Article submitted: 01.09.2025. **Accepted for publication:** 30.09.2025. **Published online:** 18.03.2026.