

Анапластический рак щитовидной железы. Есть ли свет в конце туннеля?

А.Л. Пылев¹, А.А. Жандарова¹, К.С. Петров², Д.С. Романов^{1,3}, В.А. Лисовой¹, С.В. Голуб²

¹ООО «Центр инновационных медицинских технологий»; Россия, 115191 Москва, Духовской пер., 22б;

²ООО «Медскан»; Россия, 125195 Москва, Ленинградское шоссе, 47;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Денис Сергеевич Романов romanovronc@gmail.com

Анапластический рак щитовидной железы — одна из самых прогностически неблагоприятных опухолей. Такой прогноз обусловлен быстрым увеличением размеров первичной опухоли с тенденцией к развитию асфиксии и быстрым появлением отдаленных метастазов, а также низкой эффективностью рекомендованных схем лечения. Эти схемы, ставшие результатом многолетних усилий онкологов всего мира и включающие в идеальном варианте хирургическое вмешательство, химиотерапию и лучевую терапию, не дают удовлетворительных результатов, а продолжительность жизни пациента после их применения нельзя назвать достаточной. Развитие представлений о молекулярно-генетических особенностях опухолей, в том числе анапластического рака щитовидной железы, предоставило нам информацию о двух возможных особенностях генетического аппарата опухолевых клеток, имеющих, предположительно, клиническое значение: мутации V600E в гене BRAF и слиянии генов NTRK. Описанный в данной статье клинический случай как раз послужит, вероятно, первой в России иллюстрацией эффективности анти-BRAF-терапии у пациентки с анапластическим раком щитовидной железы. С нашей точки зрения, польза данного примера заключается в демонстрации не только эффективности современной таргетной терапии, но и отсутствия необходимости отказываться от иных методов лечения, в данном случае от облучения области первичной опухоли (а в других случаях, по аналогии с этим, — от хирургического удаления опухоли при условии ее резектабельности).

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, мутация в гене BRAF, дабрафениб, траметиниб, таргетная терапия

Для цитирования: Пылев А.Л., Жандарова А.А., Петров К.С. и др. Анапластический рак щитовидной железы. Есть ли свет в конце туннеля? Опухоли головы и шеи 2020;10(1):10–9.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-10-19



Anaplastic thyroid cancer. Is there a light at the end of the tunnel?

A.L. Pylev¹, A.A. Zhandarova¹, K.S. Petrov², D.S. Romanov^{1,3}, V.A. Lisovoy¹, S.V. Golub²

¹Center for Innovative Medical Technologies; 22b Dukhovskoy Ln., Moscow 115191, Russia;

²Medscan; 47 Leningradskoe Shosse, Moscow 125195, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Anaplastic thyroid cancer is one of the most prognostically unfavorable tumors. This disadvantage traditionally consisted of a rapid increase in the size of the primary tumor with a tendency to the development of asphyxia and the rapid appearance of distant metastases, as well as a poor response to the recommended treatment methods. The result of many years of efforts by oncologists around the world were several treatment regimens, including an ideal amount of surgical intervention, chemotherapy and radiation therapy, but the effectiveness of this treatment, as well as the patient's life expectancy after it, could not be called satisfactory. Improving the understanding of the molecular genetic characteristics of tumors, including anaplastic thyroid cancer, provided us with information on two possible features of the genetic apparatus of tumor cells that can have clinical significance: V600E mutations in the BRAF gene and fusion of NTRK genes. The clinical example described in this article is probably the first Russian illustration of the effectiveness of anti-BRAF therapy in a patient with anaplastic thyroid cancer. From our point of view, the benefit of this example is not only to demonstrate the effectiveness of modern targeted therapy, but also the need not to abandon other treatment methods, in this case, radiation therapy to the area of the primary tumor (and by analogy with this, surgical removal of the thyroid tumor glands in case of its resectability).

Key words: anaplastic thyroid cancer, mutation in the BRAF gene, dabrafenib, trametinib, targeted therapy

For citation: Pylev A.L., Zhandarova A.A., Petrov K.S. et al. Anaplastic thyroid cancer. Is there a light at the end of the tunnel? Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(1):10–9. (In Russ.).

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – агрессивная недифференцированная опухоль, летальность при которой достигает 100 % [1]. Медиана возраста больных данной патологией – 71 год, что больше, чем у больных дифференцированным раком щитовидной железы (РЩЖ) [2]. Менее 10 % случаев выявляются в возрасте до 50 лет; от 60 до 70 % заболевших – женщины [2, 3]. Частота развития АРЩЖ падает благодаря успешному лечению дифференцированных вариантов РЩЖ, а также росту потребления йода [1, 4]. АРЩЖ – наиболее редкий тип эпителиальных злокачественных опухолей щитовидной железы. С 2010 по 2014 г. в США ежегодно регистрировалось в среднем 63 229 случаев РЩЖ, из которых лишь 514 (0,8 %) – АРЩЖ [5]. В Российской Федерации в 2017 г. было 12 315 больных РЩЖ, можно предположить, что около 100 из них столкнулись с АРЩЖ [6].

Около 50 % больных АРЩЖ имеют предшествующий или синхронный дифференцированный РЩЖ. Собственно, АРЩЖ и развивается из более дифференцированных опухолей как результат нескольких «дифференцирующих» событий, в частности прекращения продукции опухолевого супрессора p53 [7]. В настоящий момент точно не установлено, какие именно события способны ускорить процесс дедифференцировки и каков механизм анапластической трансформации дифференцированного рака. Известно, что дефицит йода ассоциирован с риском развития АРЩЖ и что более 80 % больных АРЩЖ имеют в анамнезе зоб [4, 8, 9]. Клетки дедифференцированного РЩЖ могут накапливать йод, продуцировать рецепторы к тиреотропному гормону и тиреоглобулин, в то время как клеткам низко- и недифференцированного РЩЖ это не свойственно. Тем не менее радиоизотопное исследование с применением ^{131}I и терапия радиоактивным йодом неэффективны при АРЩЖ [4].

Обычно АРЩЖ диагностируют на основании клинической картины, в то время как дифференцированные РЩЖ – после тонкоигольной аспирационной биопсии подозрительного узла в щитовидной железе. Признаки развития АРЩЖ: быстрый рост опухоли шеи, затруднение дыхания, дисфагия, боль в шее, синдром Горнера, развитие инсульта, дисфония из-за паралича голосовых связок [10]. Процессу свойственна выраженная местная инвазия, а отдаленные метастазы на момент постановки диагноза выявляются у 15–50 % пациентов [11, 12]. Паренхима легких и плевры – наиболее частая локализация отдаленных метастазов (до 90 % случаев диссеминированного процесса). У 5–15 % больных обнаруживаются костные метастазы (обычно носят литический характер); у 5 % – метастазы в головном мозге; у небольшого числа – в коже, печени, почках, поджелудочной железе, миокарде, надпочечниках.

Диагноз АРЩЖ обычно верифицируют при морфологическом исследовании материала, полученного при core-биопсии или в ходе операции. Если результат тонкоигольной аспирационной биопсии неоднозначен или неясен, должна быть выполнена core-биопсия или открытая биопсия для подтверждения диагноза [4]. Морфологическая картина АРЩЖ широко варьирует: многие из этих опухолей обладают смешанной морфологией. Наиболее часто опухоль имеет бифазное строение, включает веретенноклеточный и гигантоклеточный компоненты. Молекулярные техники не рекомендованы для диагностики АРЩЖ [4]. В ряде ситуаций бывает затруднительно дифференцировать АРЩЖ и другие первичные опухоли (медуллярный рак, лимфому), а также метастазы низкодифференцированного рака в щитовидной железе [4, 13].

Диагностика включает клинический анализ крови, комплексный биохимический анализ, определение уровня тиреотропного гормона, ларингоскопию с оценкой подвижности голосовых связок, ультразвуковое исследование шеи (позволяет быстро оценить распространенность опухоли и степень инвазии в окружающие структуры) [10], компьютерную томографию (КТ) головы, шеи, органов грудной клетки (ОГК), брюшной полости и таза (позволяет точно оценить распространенность опухоли щитовидной железы, инвазию ее в крупные сосуды и верхние дыхательные и пищеварительные пути) [14]. Совмещенная с КТ позитронная эмиссионная томография области от основания черепа до середины бедра рекомендуется для точного установления стадии болезни.

Во всех случаях АРЩЖ говорят о IV (А, В или С) стадии опухолевого процесса [15]. Опухоли, имеющие клинические симптомы, обычно нерезектабельны.

Прогноз при АРЩЖ крайне неутешительный. К сожалению, не существует терапии, которая привела бы к излечению больного АРЩЖ [16, 17]. Медиана продолжительности жизни больных составляет около 5 мес [4, 18], однолетняя выживаемость – около 20 % [12, 18]. В 50 % случаев причиной смерти становится обструкция верхних дыхательных путей и удушение (зачастую невзирая на трахеостомию), в остальных случаях она наступает из-за других локальных причин и диссеминации опухолевого процесса и/или осложнений лечения [19]. Медиана продолжительности жизни тех пациентов, у которых процесс ограничен областью шеи, составляет 8 мес, при распространении его за пределы шеи – 3 мес [20], при метастазировании в головной мозг – 1,3 мес. Негативными прогностическими факторами являются также пожилой возраст, отдаленные метастазы, количество лейкоцитов $\geq 10 \times 10^3/\text{мл}$, нарушение дыхания как первичный симптом [21, 22].

Паллиативная и поддерживающая терапия играет первостепенную роль и должна быть инициирована как можно раньше после постановки диагноза.

Критически важно после постановки диагноза подробно объяснить пациенту и его семье, как будет развиваться его заболевание, предупредить их о риске развития удушья, описать пути его предотвращения и устранения. Трахеостомия лишь временно решает эту проблему, и часто пациент считает ее болезненной и эмоционально непереносимой, поэтому может не дать согласия на ее выполнение [19, 23]. Пациенты, испытывающие сложности с глотанием пищи, могут нуждаться в энтеральном питании. Если такой вариант рассматривается, следует обстоятельно обсудить с пациентом его пожелания.

Как только диагноз АРЩЖ подтвержден, необходимо как можно скорее определить, возможна ли резекция щитовидной железы [1]. Перед попыткой выполнения резекции следует точно оценить распространенность процесса, в частности в области гортани, трахеи и шеи; это должен сделать очень опытный хирург, способный провести при необходимости обширную операцию. Несмотря на то что большинство больных АРЩЖ имеют нерезектабельную первичную опухоль или отдаленные метастазы, проходимость дыхательных путей нужно тщательно контролировать на протяжении всего курса лечения [19]. Если в какой-либо момент процесс представляется резектабельным, должна быть предпринята попытка тотальной тиреоидэктомии с селективной резекцией всех вовлеченных локальных или регионарных структур и лимфатических узлов. Полная резекция первичной опухоли не увеличивает продолжительность жизни больного, за исключением небольшого числа пациентов с маленькими опухолями, распространенность которых ограничена щитовидной железой или легко удаляемыми структурами [18, 20, 24, 25]. После тотальной тиреоидэктомии пациентам должен быть назначен левотироксин.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) может повысить краткосрочную выживаемость некоторых пациентов и улучшить локальный контроль, поэтому ее используют в качестве паллиативной меры (в том числе чтобы предотвратить развитие асфиксии) [1, 4, 22, 26–31]. Операция или ДЛТ должны быть рассмотрены как средства устранения единичных метастазов в костях и головном мозге.

Лечение химиотерапевтическими препаратами в монорежиме представляется не очень эффективным, хотя у отдельных пациентов зарегистрирован ответ на лечение или стабилизация [4, 31]. Проведение ДЛТ в режиме гиперфракционирования в комбинации с терапией радиосенсибилизирующими дозами доксорубина способно повысить частоту локального ответа до 80 % с достижением медианы продолжительности жизни в 1 год [32]. В этом случае лидирующей причиной смерти становятся отдаленные метастазы [33]. Схожее улучшение продемонстрировано при комбинации

лучевой терапии в режиме гиперфракционирования и включающей доксорубин химиотерапии с последующей циторедуктивной операцией, а также при комбинациях других методов [31, 34–36]. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности (intensity modulated radiation therapy) может быть хорошим вариантом для снижения токсичности [4, 26, 37–41]. Как бы то ни было, увеличение дозы химиопрепаратов или добавление других химиотерапевтических агентов не приводит к улучшению контроля отдаленных проявлений болезни и повышению выживаемости.

Тем не менее в некоторые клинические рекомендации, в том числе разработанные Национальной объединенной онкологической сетью США (National Comprehensive Cancer Network), включен ряд вариантов системного лечения АРЩЖ [4, 42]. Рекомендованы комбинации паклитаксела и карбоплатина, доцетаксела и доксорубина, а также применение паклитаксела и доксорубина в монорежиме [4, 43]. Ларотректиниб и комбинация дабрафениба и траметиниба также могут применяться соответственно при слиянии генов *NTRK* и наличии мутации V600E в гене *BRAF* [44, 45]. Выполнение молекулярного анализа рекомендуется для принятия правильного решения о системной терапии и оценки возможности включения больного в клинические исследования. В зависимости от клинических характеристик пациента могут быть назначены как конкурентная химиолучевая терапия, так и только химиотерапия; химиолучевое лечение обычно обладает большей токсичностью. При его проведении рекомендуется использовать еженедельные схемы введения химиопрепаратов [4].

Только системная терапия рассматривается как вариант лечения пациентов с нерезектабельным опухолевым процессом или метастатической формой болезни. Доксорубин, применяемый в монорежиме, — единственный препарат, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для лечения больных АРЩЖ [4]. Паклитаксел в монорежиме может быть эффективен у некоторых пациентов с впервые выявленным АРЩЖ; повышение выживаемости было продемонстрировано у пациентов с IVB стадией заболевания [46–48]. Если выбор сделан в пользу еженедельного введения паклитаксела, в настоящее время рекомендуется внутривенное введение в дозе 60–90 мг/м², а не режим дозирования, использованный К. В. Ain и соавт. [47, 48].

В открытом исследовании II фазы, в которое были включены 16 больных АРЩЖ с мутацией V600E в гене *BRAF*, применялась комбинация дабрафениба (150 мг 2 раза в день) и траметиниба (2 мг 1 раз в день) [45]. Объективный ответ получен у 69 % пациентов (95 % доверительный интервал (ДИ) 41–89 %), а у 7 пациентов он сохранился на момент окончания анализа

результатов. В то время как медианы продолжительности ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не были достигнуты на тот момент, 12-месячная оценка этих показателей составила 90, 79 и 80 % соответственно. Известна хорошая переносимость такой комбинации таргетных препаратов, изученная у 100 пациентов с 7 различными видами редких опухолей. Нежелательные явления включали утомляемость (38 %), лихорадку (37 %) и тошноту (35 %) [45]. На основе этих данных 4 мая 2018 г. FDA рекомендовало комбинацию dabрафениба и траметиниба для лечения больных APЦЖ с мутацией V600E в гене *BRAF* [49].

Совокупный анализ 3 исследований (I фазы с включением взрослых, I–II фазы с включением детей, II фазы с включением подростков и взрослых) подтвердил безопасность и эффективность ларотректиниба в лечении пациентов с разными опухолями со слиянием генов *NTRK*, включая 7 больных РЩЖ, из которых у 1 был верифицирован APЦЖ [44, 50]. Среди всех пациентов частота получения объективного ответа составила 75 % (95 % ДИ 61–85 %) по независимой оценке и 80 % (95 % ДИ 67–90 %) по оценке исследователей. Ларотректиниб был признан хорошо переносимым, так как большинство (93 %) нежелательных явлений имели I–II степень тяжести, а побочные эффекты III–IV степени были зафиксированы в менее чем 5 % случаев [44]. Из 7 больных РЩЖ у 1 был зафиксирован полный ответ на терапию ларотректинибом и у 4 – частичный [50]. Основываясь на этих данных, 26 ноября 2018 г. FDA рекомендовало ларотректиниб для лечения больных метастатическим формами солидных опухолей со слиянием генов *NTRK* при отсутствии удовлетворительного альтернативного варианта терапии [51].

Ввиду неутешительных результатов применения стандартной терапии все пациенты, не исключая перенесших резекцию, должны рассматриваться как кандидаты на участие в клинических исследованиях. Предшествующие клинические исследования, включавшие больных APЦЖ, анализировали результаты терапии фосбретабулином (и его предшественниками фосфатом комбретастатина А4 и кролибулином – антиангиогенными препаратами), эфатутазоном (пероральный агонист γ -рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptor γ)) и новыми комбинациями бевацизумаба с доксорубицином, сорафенибом, сунитинибом, иматинибом и пазопанибом [42, 52–60]. В исследовании FACT с участием 80 пациентов добавление фосбретабулина к паклитакселу и карбоплатину привело к незначительному увеличению медианы продолжительности жизни (5,2 против 4,0 мес) [42, 61].

Мультициклопальное лечение рекомендовано пациентам с резектабельным локальным процессом [4, 37, 42, 62–66]. Ретроспективные исследования показали, что выживаемость больных APЦЖ, перенесших трехком-

понентное лечение (операцию, лучевую и системную терапию), была выше, чем у пациентов, подвергнутых менее агрессивному лечению [67, 68]. Однако хотя гиперфракционированная ДЛТ в комбинации с химиотерапией дает оптимальные результаты, с реализацией такого подхода ассоциирована высокая токсичность, а длительная ремиссия при этом наблюдается редко [69]. Анализ предварительных данных позволил предположить, что ингибиторы киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK) могут быть эффективны у пациентов с папиллярным РЩЖ при слиянии гена *ALK* с другими генами, тем не менее такие мутации крайне редко регистрируются у больных APЦЖ [70–73]. Несравненно более часто встречающиеся при APЦЖ мутации в гене *BRAF* [10, 74–76] позволяют рассматривать комбинацию ингибиторов *BRAF* V600E (дабрафениба) и MEK (траметиниба) как весьма перспективную [45]. Описанный ниже клинический случай послужит, вероятно, первой в России иллюстрацией эффективности анти-*BRAF*-терапии у пациентки с APЦЖ.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., возраст на момент установления диагноза – 69 лет.

Диагноз: РЩЖ (анэпластическая карцинома с мутацией в гене BRAF) с метастатическим поражением лимфатических узлов средостения, легких, карциноматоз плевры слева, T4N1bM1, IVC стадия.

Сопутствующие патологии: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз. Экстрасистолическая аритмия. Пароксизмы тахикардии. Недостаточность кровообращения I степени. Артериальная гипертензия III стадии, II степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Эутиреоз. Аллергия на новокаин и левомицетин (анафилактический шок).

В 2012 г. при обследовании впервые обнаружено узловое образование левой доли щитовидной железы. До 2018 г. пациентка не наблюдалась у врачей по поводу данной патологии.

С марта 2018 г. появились жалобы на боль в области шеи справа, с июня – на кашель, дискомфорт при глотании.

По данным КТ ОГК от 05.09.2018 в левой плевральной полости выявлена свободная жидкость высотой до 3,5 см с затеком по междолевой плевре, в ее структуре определяются множественные очаги накопления контрастного препарата диаметром от 0,7 до 3,5 см. В сегменте S₉ правого легкого обнаружено образование размерами до 5,5 × 4,0 × 3,5 см, прилегающее к костальной плевре и диафрагме; аналогичное образование размерами до 3,5 × 4,8 × 5,2 см обнаружено в сегментах S₁, S₂, S₆ левого легкого. В сегментах S₇, S₈ правого легкого и сегменте S₃ левого легкого выявлены очаги накопления контрастного препарата диаметром от 0,3 до 1,0 см.

Визуализирован конгломерат бифуркационных лимфатических узлов размерами до $2,6 \times 4,3$ см. В правой доле щитовидной железы обнаружено образование размерами до $6,4 \times 5,0 \times 4,5$ см, распространяющееся в верхний этаж средостения и смещающее трахею влево.

По данным КТ органов брюшной полости от 07.09.2018, признаки опухолевой патологии отсутствуют.

Цитологическое заключение от 10.09.2018 (исследован пунктат опухоли щитовидной железы): недифференцированная злокачественная опухоль, вероятнее всего анапластический рак.

После пункции пациентка отметила нарастание отека мягких тканей шеи и интенсивности болевого синдрома.

При дренировании левой плевральной полости 11.09.2018 эвакуировано более 1 л серозной жидкости.

По данным бронхоскопии от 18.09.2018 на расстоянии 1,5 см ниже голосовой щели по правой полуокружности выявлена деформация просвета – сужение на 1/3 из-за инфильтрации стенки экстраорганным образованием протяженностью до 3 см.

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований от 18.09.2018 (биоптата опухоли щитовидной железы) поставлен диагноз низкодифференцированного РЩЖ с трансформацией в анапластический, мутация BRAF (рис. 1).

С учетом наличия мутации в гене BRAF (рис. 2) в соответствии с клиническими рекомендациями пациентке

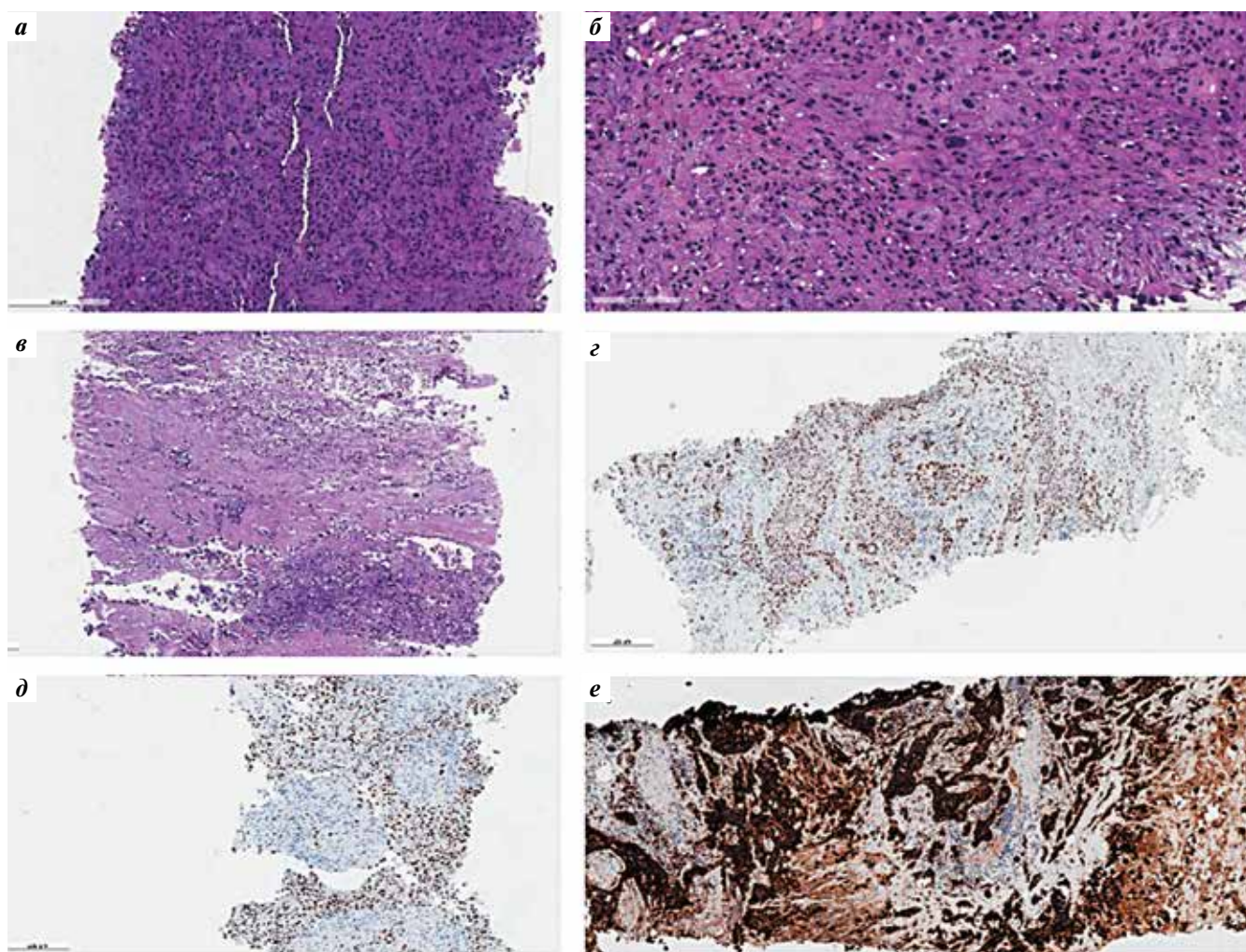


Рис. 1. Результаты гистологического (а–в) и иммуногистохимического (z–e) исследований биоптата опухолевой ткани щитовидной железы: а – солидные комплексы клеток с выражено полиморфными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 20$; б – ядерный полиморфизм. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 20$; в – некроз. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 20$; z – диффузная ядерная экспрессия Pax 8-MRQ. $\times 40$; д – диффузная ядерная экспрессия транскрипционного фактора щитовидной железы 1. $\times 40$; e – диффузная выраженная цитоплазматическая экспрессия цитокератинов. $\times 40$

Fig. 1. Histological (a–v) and immunohistochemical (z–e) examination of a biopsy specimen taken from thyroid tumor tissue: a – solid clusters of cells with pleomorphic nuclei. Hematoxylin and eosin staining. $\times 20$; б – ядерный полиморфизм. Hematoxylin and eosin staining. $\times 20$; в – necrosis. Hematoxylin and eosin staining. $\times 20$; z – diffuse nuclear expression of Pax 8-MRQ. $\times 40$; д – diffuse nuclear expression of thyroid transcription factor 1. $\times 40$; e – pronounced diffuse cytoplasmic expression of multi-cytokeratin. $\times 40$

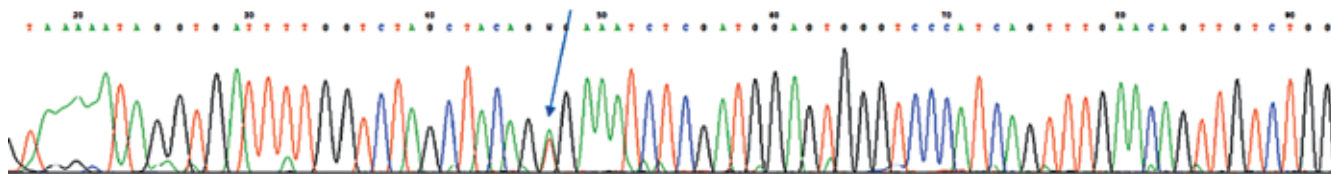


Рис. 2. Молекулярно-генетическое исследование биоптата опухолевой ткани щитовидной железы. Мутация p.V600E в 15-м экзоне гена BRAF (стрелка)

Fig. 2. Molecular testing of a biopsy specimen taken from thyroid tumor tissue. p. V600E mutation in exon 15 of the BRAF gene (arrow)

была предложена таргетная терапия дабрафенибом и траметинибом и курс ДЛТ (облучение опухоли щитовидной железы с разовой очаговой дозой 2 Гр и суммарной очаговой дозой (СОД) 50 Гр и перспективой ее увеличения до 60–70 Гр при отсутствии неприемлемой токсичности). Для предупреждения обструкции просвета дыхательных путей пациентке была также предложена трахеостомия, от которой она категорически отказалась. Выполнение тиреоидэктомии было признано невозможным в связи со значительным местным распространением первичной опухоли.

Таргетная терапия дабрафенибом и траметинибом была начата 22.09.2018. Она проводилась на базе Европейской клиники (ООО «Центр инновационных медицинских технологий»).

Лучевая терапия проводилась на базе ООО «Медскан» с 24.09.2018 по 04.10.2018.

На фоне лечения зарегистрированы эпизоды затруднения дыхания, которые были купированы введением преднизолона. Пациентка связывала развитие данных эпизодов с лучевой терапией, в связи с чем 05.10.2018 отказалась продолжать ее (а до этого периодически пропускала сеансы, ссылаясь на плохое самочувствие), несмотря на предупреждения о возможных отрицательных последствиях такого отказа. После прекращения лучевой терапии было отмечено некоторое увеличение частоты эпизодов затруднения дыхания, в связи с чем 09.10.2018 была выполнена бронхоскопия (выявлены деформация просвета верхней трети трахеи из-за инфильтрации ее стенки экстраорганным образованием, умеренно выраженный бронхит с геморрагическим компонентом), а 11.10.2018 проведено стентирование трахеи.

Данные КТ ОГК от 15.10.2018 (в сравнении с КТ от 19.09.2018): в трахее установлен стент; верхний конец стента находится на уровне зоны максимального сужения трахеи (вероятна каудальная миграция стента). Сужение гортани выше стента усугубилось: размер минимального просвета подголосовой полости на уровне щитовидного хряща до $1,5 \times 0,4$ см. Диаметр опухоли в правой доле щитовидной железы прежний — 6,7 см, объем солидного компонента в узле не изменился. Уменьшился размер очагов в легких и средостении, в том числе контрольных: в верхней доле слева — до 3,9 см (–1,2 см), в нижней доле справа — до 5,4 см (–3,8 см), бифуркационный узел — до 1,5 см (–1,1 см); сумма размеров целевых

узлов уменьшилась на 26 %. Новые опухолевые узлы не выявлены (рис. 3).

При выполнении повторного стентирования трахеи 17.10.2018 отмечена отрицательная динамика — сужение просвета трахеи на 2/3.

Ввиду регресса метастатического процесса, отсутствия изменений первичной опухоли, ухудшения локальной ситуации в виде усиления стеноза трахеи, а также отсутствия клинического улучшения после прекращения лучевой терапии пациентку убедили в необходимости продолжить курс лучевой терапии, который был возобновлен 18.10.2018. Но 30.10.2018 пациентка вновь отказалась от лучевой терапии из-за развития трахеобронхита и подписала информированный отказ, в котором была предупреждена о возможных его последствиях, вплоть до летальных. Таким образом, суммарно с 24.09.2018 по 29.10.2018 было проведено всего 15 сеансов лучевой терапии и СОД составила 30 Гр.

Симптомы ухудшения состояния, в первую очередь одышка в покое и приступы удушья, в течение последующего периода наблюдения нарастали, невзирая на проводимую таргетную, а также антибактериальную, противогрибковую и симптоматическую терапию.

Данные КТ ОГК от 25.11.2018 (в сравнении с КТ от 15.10.2018): в трахее установлен стент. Сужение гортани выше стента усугубилось: на протяжении 0,9 см просвет не прослеживается. Диаметр опухоли в правой доле щитовидной железы прежний — 6,5 см. Уменьшился размер очагов в легких и средостении, в том числе контрольных: в верхней доле слева — до 3,3 см (–0,6 см), в нижней доле справа — до 4,6 см (–0,8 см), бифуркационный узел — до 1,0 см (–0,5 см); сумма размеров целевых узлов уменьшилась на 17 %. Новые опухолевые узлы не выявлены.

Вновь пациентка была госпитализирована для проведения лечения в рамках стационара 02.12.2018, а 07.12.2018 в связи с отрицательной динамикой в виде прогрессирования дыхательной недостаточности была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. В связи с усилением дыхательной недостаточности 12.12.2018 выполнена трахеостомия, пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких. Однако 13.12.2018, несмотря на интенсивную терапию, искусственную вентиляцию легких, вазопрессорную поддержку гемодинамики, произошла остановка сердечной деятельности.

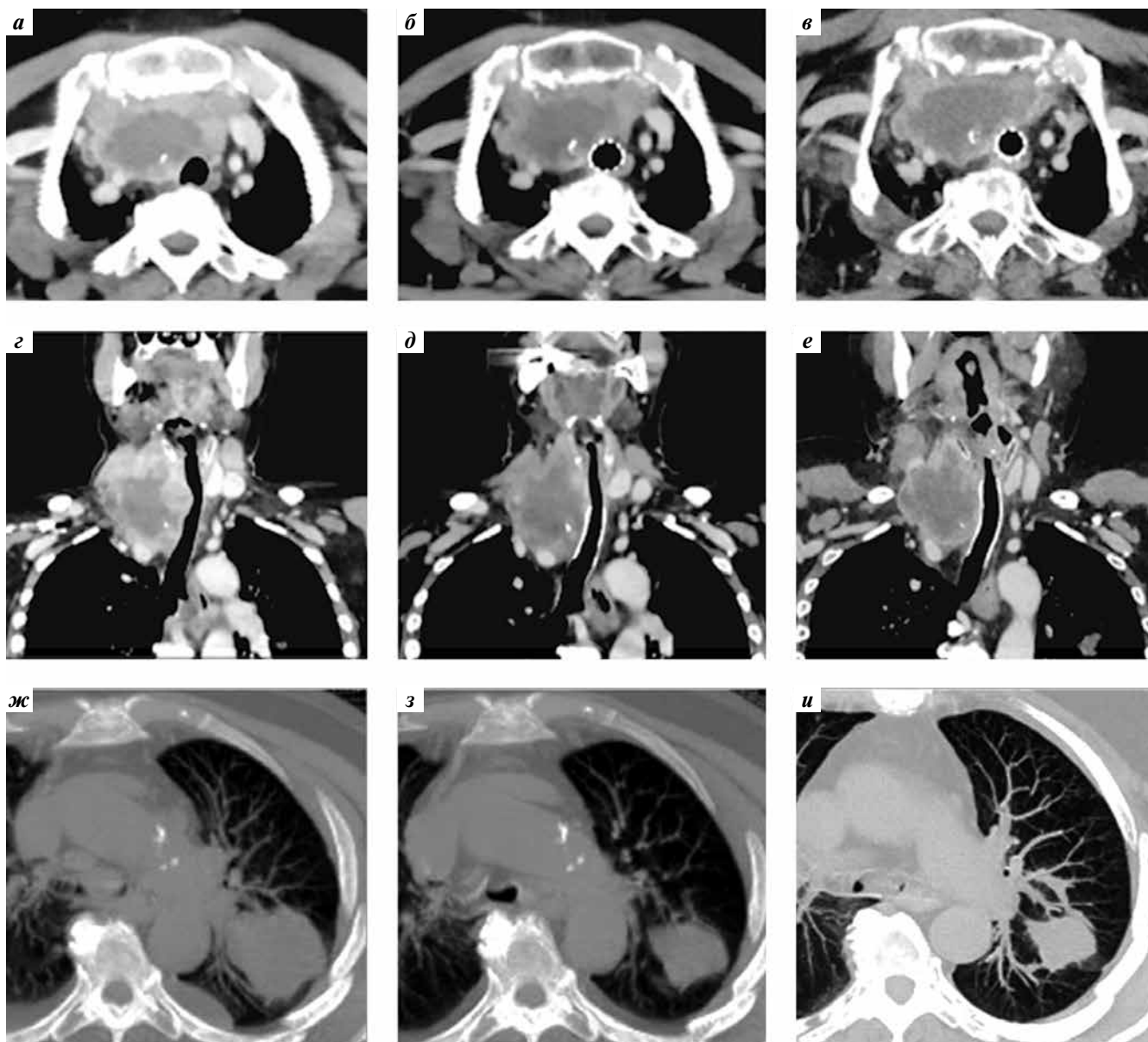


Рис. 3. Компьютерная томография шеи (а–е) и грудной клетки (ж–и) до начала лечения (а, г, ж), через 4 нед (б, д, з) и через 10 нед (в, е, и) после начала лечения: а–в – аксиальные срезы на уровне первичной опухоли; г–е – фронтальные срезы на уровне первичной опухоли; ж–и – аксиальные срезы в режиме проекций максимальной интенсивности толщиной 15 мм. Метастаз в левом легком

Fig. 3. Computed tomography images of the neck (a–e) and chest (ж–и) before treatment (a, г, ж), 4 weeks (б, д, з), and 10 weeks (в, е, и) after treatment initiation: а–в – axial views at the level of the primary tumor; г–е – frontal views at the level of the primary tumor; ж–и – axial views, maximum intensity projections with 15 mm thick sections. Metastasis in the left lung

Обсуждение

Данный клинический пример демонстрирует 2 существенные особенности современного лечения АРЩЖ. С одной стороны, наличие мутации в гене *BRAF* позволило предложить пациентке пройти таргетную терапию комбинацией дабрафениба и траметиниба (вероятно, впервые в Российской Федерации, поскольку сама комбинация была одобрена FDA лишь за 4,5 мес до этого), что дало заметный эффект в отношении метастазов в легких и лимфатических узлах средостения, а также исключило дальнейшую диссеминацию

опухолевого процесса. С другой стороны, даже столь эффективное противоопухолевое лечение не привело к получению объективного ответа со стороны первичной опухоли, что в конечном итоге стало причиной летального исхода. Ожидать эффекта от лучевой терапии не приходилось ввиду нерегулярного проведения сеансов, перерывов в лечении (что было во многом обусловлено эмоциональным настроением пациентки, придававшей большое значение собственным жалобам, а также отрицавшей угрозу жизни, которую представляет АРЩЖ) и, как результат, малой СОД (в ряде исследований

продемонстрировано улучшение результатов при СОД ≥ 40 Гр [22, 30], 50 Гр [28, 31] и даже 70 Гр [31]).

Заключение

Очевидные успехи современной таргетной терапии АРЩЖ с мутацией в гене *BRAF* не позволяют пол-

ностью отказаться от локального лечения первичной опухоли щитовидной железы (хирургического или лучевого), но позволяют надеяться на повышение выживаемости тех пациентов (даже с метастатической формой болезни), у которых этими методами достигнут контроль над опухолью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Are C., Shaha A.R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):453–64. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.042.
- Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H. et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103(7):1330–5. DOI: 10.1002/cncr.20936.
- Gilliland F.D., Hunt W.C., Morris D.M., Key C.R. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. *Cancer* 1997;79(3):564–73. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970201)79:3<564::aid-cncr20>3.0.co;2-0.
- Smallridge R.C., Ain K.B., Asa S.L. et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(11):1104–39. DOI: 10.1089/thy.2012.0302.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer*. Available at: <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/thyro.html>.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. 236 с. [State of cancer care in Russia in 2017. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2018. 236 p. (In Russ.)].
- Moretti F., Farsetti A., Soddu S. et al. p53 re-expression inhibits proliferation and restores differentiation of human thyroid anaplastic carcinoma cells. *Oncogene* 1997;14(6):729–40. DOI: 10.1038/sj.onc.1200887.
- Maatouk J., Barklow T.A., Zakaria W., Al-Abadi M.A. Anaplastic thyroid carcinoma arising in long-standing multinodular goiter following radioactive iodine therapy: report of a case diagnosed by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 2009;53(5):581–3. DOI: 10.1159/000325388.
- Aldinger K.A., Samaan N.A., Ibanez M., Hill C.S. Jr. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1978;41(6):2267–75. DOI: 10.1002/1097-0142(197806)41:6<2267::aid-cncr2820410627>3.0.co;2-7.
- Keutgen X.M., Sadowski S.M., Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer. *Gland Surg* 2015;4(1):44–51. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.02.
- Thompson L.D., Wieneke J.A., Paal E. et al. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001;91(3):505–24. DOI: 10.1002/1097-0142(20010201)91:3<505::aid-cncr1029>3.0.co;2-6.
- Sherman S.I. Anaplastic carcinoma: clinical aspects. In: *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management*. Ed. by L. Wartofsky, D. Van Nostrand. 2nd edn. Totowa: Humana Press, 2006. Pp. 629–632.
- Asa S.L., Bedard Y.C. Fine-needle aspiration cytology and histopathology. In: *Thyroid cancer: diagnosis and treatment*. Ed. by O.H. Clark, S. Noguchi. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2000. Pp. 105–126.
- Takahima S., Morimoto S., Ikezoe J. et al. CT evaluation of anaplastic thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154(5):1079–85. DOI: 10.2214/ajr.154.5.2108546.
- AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. Ed. by M.B. Amin, S.B. Edge, F. Greene et al. New York: Springer International Publishing, 2017. 1032 p.
- Neff R.L., Farrar W.B., Kloos R.T., Burman K.D. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(2):525–38. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.02.003.
- Wein R.O., Weber R.S. Anaplastic thyroid carcinoma: palliation or treatment? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19(2):113–8. DOI: 10.1097/MOO.0b013e328343af3d.
- Untch B.R., Olson J.A. Jr. Anaplastic thyroid carcinoma, thyroid lymphoma, and metastasis to thyroid. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15(3):661–79. DOI: 10.1016/j.soc.2006.05.006.
- Shaha A.R. Airway management in anaplastic thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2008;118(7):1195–8. DOI: 10.1097/MLG.0b013e3181726d36.
- Venkatesh Y.S., Ordonez N.G., Schultz P.N. et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990;66(2):321–30. DOI: 10.1002/1097-0142(19900715)66:2<321::aid-cncr2820660221>3.0.co;2-a.
- Sugitani I., Miyauchi A., Sugino K. et al. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg* 2012;36(6):1247–54. DOI: 10.1007/s00268-012-1437-z.
- Akaishi J., Sugino K., Kitagawa W. et al. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011;21(11):1183–9. DOI: 10.1089/thy.2010.0332.
- Mani N., McNamara K., Lowe N. et al. Management of the compromised airway and role of tracheotomy in anaplastic thyroid carcinoma. *Head Neck* 2016;38(1):85–8. DOI: 10.1002/hed.23857.
- Junor E.J., Paul J., Reed N.S. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1992;18(2):83–8.
- McIver B., Hay I.D., Giuffrida D.F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130(6):1028–34. DOI: 10.1067/msy.2001.118266.
- Brierley J., Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012;22(3):254–62. DOI: 10.1016/j.semradonc.2012.03.010.
- Stavas M.J., Shinohara E.T., Attia A. et al. Short course high dose radiotherapy in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *J Thyroid Res* 2014;2014:764281. DOI: 10.1155/2014/764281.
- Dumke A.K., Pelz T., Vordermark D. Long-term results of radiotherapy in anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol* 2014;9(1):90. DOI: 10.1186/1748-717X-9-90.
- Burnison C.M., Lim S. Multimodal approach to anaplastic thyroid cancer. *Oncology (Williston Park)* 2012;26(4):378–84, 390–8.
- Wang Y., Tsang R., Asa S. et al. Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and

- twice-daily fractionation regimens. *Cancer* 2006;107(8):1786–92.
DOI: 10.1002/cncr.22203.
31. Nachalon Y., Stern-Shavit S., Bachar G. et al. Aggressive palliation and survival in anaplastic thyroid carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(12):1128–32.
DOI: 10.1001/jamaoto.2015.2332.
 32. De Crevoisier R., Baudin E., Bachelot A. et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1137–43.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.032.
 33. Kim J.H., Leeper R.D. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987;60(10):2372–5.
DOI: 10.1002/1097-0142(19871115)60:10<2372::aid-cncr2820601004>3.0.co;2-1.
 34. Mohebbati A., Dilorenzo M., Palmer F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1665–70.
DOI: 10.1245/s10434-014-3545-5.
 35. Derbel O., Limem S., Ségura-Ferlay C. et al. Results of combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma (ATC). *BMC Cancer* 2011;11:469.
DOI: 10.1186/1471-2407-11-469.
 36. Wallin G., Lundell G., Tennvall J. Anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(4):272–7.
DOI: 10.1177/145749690409300404.
 37. Smallridge R.C. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2566–72.
DOI: 10.1210/jc.2012-1314.
 38. Bhatia A., Rao A., Ang K.K. et al. Anaplastic thyroid cancer: clinical outcomes with conformal radiotherapy. *Head Neck* 2010;32(7):829–36.
DOI: 10.1002/hed.21257.
 39. Sun X.S., Sun S.R., Guevara N. et al. Chemoradiation in anaplastic thyroid carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86(3):290–301.
DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.10.006.
 40. Grégoire V., Mackie T.R. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15(6–7):555–9.
DOI: 10.1016/j.canrad.2011.04.003.
 41. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *J ICRU* 2010;10(1).
DOI: 10.1093/jicru/ndq002. Available at: <https://www.fnkv.cz/soubory/216/icru-83.pdf>.
 42. Sosa J.A., Balkissoon J., Lu S.P. et al. Thyroidectomy followed by fosbretabulin (CA4P) combination regimen appears to suggest improvement in patient survival in anaplastic thyroid cancer. *Surgery* 2012;152(6):1078–87.
DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.036.
 43. Swaak-Kragten A.T., de Wilt J.H., Schmitz P.I. et al. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma – treatment outcome in 75 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):100–4.
DOI: 10.1016/j.radonc.2009.02.016.
 44. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S. et al. Efficacy of larotrectinib in *TRK* fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731–9.
DOI: 10.1056/NEJMoa1714448.
 45. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A. et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic *BRAF*V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(1):7–13.
DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
 46. Higashiyama T., Ito Y., Hirokawa M. et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20(1):7–14.
DOI: 10.1089/thy.2009.0115.
 47. Ain K.B. Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998;8(8):715–26.
DOI: 10.1089/thy.1998.8.715.
 48. Ain K.B., Egorin M.J., DeSimone P.A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000;10(7):587–94.
DOI: 10.1089/thy.2000.10.587.
 49. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves dabrafenib plus trametinib for anaplastic thyroid cancer with *BRAF*V600E mutation. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-anaplastic-thyroid-cancer-braf-v600e-mutation>.
 50. Brose M.S., Albert C.M., Waguespack S.G. et al. Activity of larotrectinib in patients with advanced *TRK* fusion thyroid cancer. [88th Annual Meeting of the American Thyroid Association 2018; clinical oral presentation]. Available at: https://www.loxooncology.com/docs/presentations/ATA_2018_larotrectinib.pdf.
 51. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with *NTRK* gene fusions. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntkr-gene-fusions-0>.
 52. Ravaud A., de la Fouchardière C., Caron P. et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer* 2017;76:110–7.
DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.029.
 53. Smallridge R.C., Marlow L.A., Copland J.A. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(1):17–44.
DOI: 10.1677/ERC-08-0154.
 54. Savvides P., Nagaiah G., Lavertu P. et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2013;23(5):600–4.
DOI: 10.1089/thy.2012.0103.
 55. Perri F., Lorenzo G.D., Scarpata G.D., Buonerba C. Anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive review of current and future therapeutic options. *World J Clin Oncol* 2011;2(3):150–7.
DOI: 10.5306/wjco.v2.i3.150.
 56. Deshpande H.A., Gettinger S.N., Sosa J.A. Novel chemotherapy options for advanced thyroid tumors: small molecules offer great hope. *Curr Opin Oncol* 2008;20(1):19–24.
DOI: 10.1097/CCO.0b013e3282f28373.
 57. Mooney C.J., Nagaiah G., Fu P. et al. A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome. *Thyroid* 2009;19(3):233–40.
DOI: 10.1089/thy.2008.0321.
 58. Ha H.T., Lee J.S., Urba S. et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(9):975–80.
DOI: 10.1089/thy.2010.0057.
 59. Bible K.C., Suman V.J., Menefee M.E. et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3179–84.
DOI: 10.1210/jc.2012-1520.
 60. Antonelli A., Fallahi P., Ulisse S. et al. New targeted therapies for anaplastic thyroid cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2012;12(1):87–93.
DOI: 10.2174/187152012798764732.
 61. 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.
 62. Foote R.L., Molina J.R., Kasperbauer J.L. et al. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. *Thyroid* 2011;21(1):25–30.
DOI: 10.1089/thy.2010.0220.
 63. Nagaiah G., Hossain A., Mooney C.J. et al. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol* 2011;2011:542358.
DOI: 10.1155/2011/542358.
 64. Siironen P., Hagström J., Mäenpää H.O. et al. Anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma: therapeutic strategies and treatment outcome of 52 consecutive patients. *Oncology* 2010;79(5–6):400–8.
DOI: 10.1159/000322640.
 65. Brignardello E., Gallo M., Baldi I. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: clinical

- outcome of 30 consecutive patients referred to a single institution in the past 5 years. *Eur J Endocrinol* 2007;156(4):425–30. DOI: 10.1530/EJE-06-0677.
66. Yau T., Lo C.Y., Epstein R.J. et al. Treatment outcomes in anaplastic thyroid carcinoma: survival improvement in young patients with localized disease treated by combination of surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2500–5. DOI: 10.1245/s10434-008-0005-0.
67. Park J.W., Choi S.H., Yoon H.I. et al. Treatment outcomes of radiotherapy for anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol J* 2018;36(2):103–13. DOI: 10.3857/roj.2018.00045.
68. Rao S.N., Zafereo M., Dadu R. et al. Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2017;27(5):672–81. DOI: 10.1089/thy.2016.0395.
69. Heron D.E., Karimpour S., Grigsby P.W. Anaplastic thyroid carcinoma: comparison of conventional radiotherapy and hyperfractionation chemoradiotherapy in two groups. *Am J Clin Oncol* 2002;25(5):442–6. DOI: 10.1097/01.COC.0000023060.34146.B3.
70. Chou A., Fraser S., Toon C.W. et al. A detailed clinicopathologic study of ALK-translocated papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39(5):652–9. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000368.
71. Park G., Kim T.H., Lee H.O. et al. Standard immunohistochemistry efficiently screens for anaplastic lymphoma kinase rearrangements in differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(1):55–63. DOI: 10.1530/ERC-14-0467.
72. Pérot G., Soubeyran I., Ribeiro A. et al. Identification of a recurrent STRN/ALK fusion in thyroid carcinomas. *PLoS One* 2014;9(1):e87170. DOI: 10.1371/journal.pone.0087170.
73. Kelly L.M., Barila G., Liu P. et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(11):4233–8. DOI: 10.1073/pnas.1321937111.
74. Kunstman J.W., Juhlin C.C., Goh G. et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet* 2015;24(8):2318–29. DOI: 10.1093/hmg/ddu749.
75. Rosove M.H., Peddi P.F., Glaspy J.A. *BRAF*V600E inhibition in anaplastic thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368(7):684–5. DOI: 10.1056/NEJMc1215697.
76. Takano T., Ito Y., Hirokawa M. et al. *BRAF*V600E mutation in anaplastic thyroid carcinomas and their accompanying differentiated carcinomas. *Br J Cancer* 2007;96(10):1549–53. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603764.

Благодарность. Авторы благодарят лабораторию UNIM за выполнение гистологического исследования, лабораторию Laboratories De Genie за выполнение молекулярно-генетического исследования и обе эти лаборатории — за помощь в подготовке иллюстраций к статье.

Acknowledgement. The authors thank the UNIM laboratory for performing histological examinations, 'Laboratories De Genie' for performing molecular genetic testing, and both laboratories for their assistance in preparing pictures for the article.

Вклад авторов

А.Л. Пылев: разработка дизайна исследования;

А.А. Жандарова, В.А. Лисовой: получение данных для анализа, проведение системной терапии;

К.С. Петров: диагностика заболевания, написание текста статьи

Д.С. Романов: проведение лучевой терапии, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.В. Голуб: проведение лучевой терапии, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.L. Pylev: developing the research design;

A.A. Zhandarova, V.A. Lisovoy: obtaining data for analysis, systemic therapy;

K.S. Petrov: diagnosis of the disease, article writing;

D.S. Romanov: radiation treatment, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

S.V. Golub: radiation treatment, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.С. Романов/D.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>

К.С. Петров/K.S. Petrov: <https://orcid.org/0000-0002-0997-7825>

В.А. Лисовой/V.A. Lisovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0384-0596>

С.В. Голуб/S.V. Golub: <https://orcid.org/0000-0002-6171-5128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 14.01.2020. **Принята к публикации:** 06.03.2020.

Article submitted: 14.01.2020. **Accepted for publication:** 06.03.2020.