

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-17-24



# Результаты лечения больных недифференцированной карциномой щитовидной железы

П.А. Исаев<sup>1</sup>, В.В. Полькин<sup>1</sup>, Н.В. Северская<sup>1</sup>, А.А. Ильин<sup>1</sup>, А.К. Плугарь<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1, 2</sup>, А.Д. Каприн<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

**Контакты:** Павел Анатольевич Исаев [isaev@mrrc.obninsk.ru](mailto:isaev@mrrc.obninsk.ru)

**Введение.** Недифференцированная карцинома щитовидной железы (НКЩЖ) отличается агрессивностью, высоким темпом опухолевого роста, массивным инфильтративным распространением, ранней лимфогенной и гематогенной диссеминацией. Пути улучшения результатов лечения включают разработку индивидуальных программ. С учетом неудовлетворительных результатов терапии НКЩЖ поиски вариантов комбинированной терапии вполне обоснованы.

**Цель исследования** — повысить выживаемость больных НКЩЖ.

**Материалы и методы.** Проведен анализ лечения больных НКЩЖ за период с мая 2014 г. по июль 2021 г. В исследование включены 24 пациента в возрасте от 22 до 81 года (9 (37,5 %) мужчин и 15 (62,5 %) женщин). Хирургическое лечение выполнено 14 (58,3 %) больным. В 8 (33,3 %) случаях в послеоперационном периоде был проведен курс радиойодтерапии (РЙТ) (суммарная доза 3–4 Гбк). Семи (29,2 %) больным выполнена дистанционная лучевая терапия. В 2 (8,3 %) случаях одновременно с дистанционной лучевой терапией проводилась химиотерапия карбоплатином. Четверем (16,7 %) пациентам был назначен левватиниб. Лечение не получили по тем или иным причинам 9 (37,5 %) больных.

**Результаты.** Общая выживаемость пациентов, не получивших лечение, составила  $5,8 \pm 0,5$  мес, пациентов, которым оно было проведено, —  $9,6 \pm 1,0$  мес ( $p < 0,00095$ ). Применение левватиниба продемонстрировало значимое увеличение показателей общей выживаемости в общей группе пациентов — до 15 мес.

**Заключение.** Комбинированное лечение в виде сочетания хирургического, лучевого и химиотерапевтического методов при НКЩЖ позволяет добиться значительно большей выживаемости. Для достижения более длительной стабилизации заболевания необходимы дальнейшие поиски новых путей усиления противоопухолевого действия современных лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** недифференцированная карцинома щитовидной железы, комплексная терапия, хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, таргетная терапия

**Для цитирования:** Исаев П.А., Полькин В.В., Северская Н.В. и др. Результаты лечения больных недифференцированной карциномой щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):17–24. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-17-24

## Results of treatment of patients with poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland

P.A. Isaev<sup>1</sup>, V.V. Polkin<sup>1</sup>, N.V. Severskaya<sup>1</sup>, A.A. Ilyin<sup>1</sup>, A.K. Plugar<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1, 2</sup>, A.D. Kaprin<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

**Contacts:** Pavel Anatolyevich Isaev [isaev@mrrc.obninsk.ru](mailto:isaev@mrrc.obninsk.ru)

**Introduction.** Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland (PDTC) is characterised by aggressive, high rate of tumor growth, massive infiltration, early lymphogenous and hematogenous dissemination. Ways to improve treatment

outcomes include developing individual treatment programmes. Given the unsatisfactory results of the treatment, the search for combined treatment options is well founded.

**Materials and methods.** An analysis was made of the treatment of PDTC in patients from May 2014 to July 2021. The study included 24 patients aged 22 to 81 years (9 (37.5 %) men and 15 (62.5 %) women). Surgical treatment was performed in 14 (58.3 %) cases. In 8 (33.3 %) cases, a course of radioiodine therapy with a total dose of 3–4 Gbq was performed in the postoperative period. Seven (29.2 %) patients underwent external beam radiation therapy. In 2 (8.3 %) cases, chemotherapy with carboplatin was performed simultaneously with external beam radiation therapy. Four (16.7 %) patients were prescribed lenvatinib. For one reason or another, 9 (37.5 %) patients did not receive treatment.

**Results.** For patients not treated, the overall survival rate was  $5.8 \pm 0.5$  months, for patients treated –  $9.6 \pm 1.0$  months ( $p < 0.00095$ ). According to the index Lenvatinib showed a significant increase in the general group of patients – up to 15 months.

**Conclusion.** Combined treatment in the form of a combination of surgical, radiation and chemotherapeutic methods at PDTC, allows to achieve much higher survival. In order to achieve longer-term stabilization, further research is needed on new ways to enhance the anti-tumor effect of modern drugs.

**Keywords:** poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland, complex therapy, surgical treatment, radiation therapy, chemotherapy, targeted therapy

**For citation:** Isaev P.A., Polkin V.V., Severskaya N.V. et al. Results of treatment of patients with poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(4):17–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-17-24

## Введение

Недифференцированная карцинома щитовидной железы (НКЩЖ) – это орфанный патология. Заболеваемость составляет 1–2 случая на 1 млн в год [1]. В структуре злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ) доля НКЩЖ не превышает 1,7 %, при этом смертность колеблется от 33 до 50 % за 6 мес, что является непропорционально высоким показателем по сравнению с другими формами рака щитовидной железы (РЩЖ). Медиана выживаемости не превышает 5 мес, а выживаемость более 80 % пациентов не достигает 1 года [2, 3]. Согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации по диагностике и лечению РЩЖ, IVA стадия НКЩЖ устанавливается в случае интратиреоидных форм опухолевого процесса, IVB – в случае экстратиреоидных форм, но без отдаленных метастазов, IVС стадия подразумевает наличие отдаленных метастазов. Только у 10 % пациентов опухоль ограничивается ЩЖ. Недифференцированная карцинома ЩЖ в большинстве случаев развивается внезапно и молниеносно. К моменту обращения за медицинской помощью у 40 % пациентов имеются регионарные, а у 50 % – отдаленные метастазы. Излюбленными органами-мишенями НКЩЖ являются легкие (25 %), средостение (25 %), печень (10 %), кости (6 %), почки (5 %), сердце (5 %) и головной мозг (3 %) [4].

Стремительно развивающиеся новые технологии секвенирования ДНК дополнительно прояснили генетические особенности НКЩЖ, одной из важных характеристик которого является высокая мутационная нагрузка из-за накопления различных соматических мутаций. Помимо мутаций в гене *TP53* (50–80 %), которые наиболее часто встречаются при НКЩЖ, описаны также мутации в других генах – *BRAF* (20–40 %), *RAS* (20–40 %), *PIK3CA* (10–20 %), *PTEN* (5–15 %),

*STNNB1* (5–60 %), *AKT1* (5–10 %), – которые могут встречаться и при дифференцированном РЩЖ. Было высказано предположение, что предшественником НКЩЖ являются дифференцированные формы РЩЖ, в 30–50 % случаев это подтверждено данными морфологических исследований [5–11]. Вместе с тем существует мнение, что НКЩЖ возникает *de novo* у пациентов с длительным «зобным» анамнезом [12].

Мутации в хорошо известном гене – опухолевом супрессоре *TP53* вызывают ангиогенез, пролиферацию и дедифференцировку опухоли. Это ключевая мутация при НКЩЖ, и, к сожалению, в настоящее время не существует эффективной клинической стратегии воздействия на нее. Специфическая мутация *BRAF*<sup>V600E</sup> вызывает конститутивную активацию пути MAPK. Последствиями этого являются ускорение роста опухоли и ее агрессивность, а также снижение экспрессии натрий / йодидного симпортера, что коррелирует с устойчивостью к РЙТ [13]. Мутации *PIK3CA* активируют сигнальный путь PI3K / Akt / mTOR, а это, в свою очередь, приводит к бесконтрольному усилению роста клеток. Мутации *AKT1* также способствуют их росту и выживанию, что, безусловно, вызывает развитие резистентности к традиционным методам терапии и является еще одной целью для активных исследований [14]. *RAS* является онкогеном, мутации которого вызывают хромосомную нестабильность, деление, миграцию, жизнеспособность, метаболизм и дедифференцировку клеток [15]. *STNNB1* кодирует β-катенин, который служит ключевым компонентом клеточной адгезии и регуляции Wnt-сигнального пути. Активация этого сигнального пути при НКЩЖ обуславливает пролиферативную и инвазивную активность опухолевых клеток [16, 17]. Мутации в гене *PTEN* приводят к активации сигнальных путей PI3K /

АКТ / JAK / STAT / FAK / ERK1 / 2, что способствует развитию опухоли и ее прогрессии.

Исследование соматических мутаций в опухоли важно для понимания патогенеза и возможности проведения таргетной терапии.

Современные стандарты лечения НКЩЖ предусматривают комбинацию хирургического лечения, дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), системной лекарственной терапии, а также локальной химиотерапии (ХТ). Тем не менее значимо улучшить медиану общей выживаемости (ОВ) не удастся, хотя в недавно опубликованных отчетах и описанных клинических наблюдениях сообщалось об эффективности таргетной терапии. Новые варианты лечения могут быть связаны с применением мультикиназных ингибиторов [10, 18].

**Цель исследования** — повысить выживаемость больных НКЩЖ.

### Материалы и методы

В основу настоящей работы положены наблюдения за 24 больными НКЩЖ (9 (37,5 %) мужчин и 15 (62,5 %) женщин), которые находились в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба с мая 2014 г. по июль 2021 г. У всех пациентов на момент обращения был опухолевый процесс IV стадии с поражением регионарных лимфатических узлов. Отдаленные метастазы выявлены у 18 (75 %) больных: у 8 (33,3 %) — в легкие, у 6 (25 %) — в легкие и кости, у 1 (4,2 %) — в легкие, кости и печень, у 1 (4,2 %) — в легкие и печень и еще у 1 (4,2 %) — в легкие, кости и кожу. Изолированное поражение метастазами костей наблюдалось в 1 (4,2 %) случае. Возраст больных находился в пределах от 22 до 81 года и в среднем составил  $62,0 \pm 2,7$  года.

Хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии, радикальной шейной лимфодиссекции проведено 11 (45,8 %) больным, которое в 4 (16,7 %) наблюдениях закончилось наложением трахеостомы. Еще 3 (12,5 %) из 11 пациентов была выполнена тиреоидэктомия и селективная шейная лимфодиссекция. В 8 (33,3 %) случаях в послеоперационном периоде проведен курс РИТ (суммарная доза 3–4 Гбк). У 7 (29,2 %) больных в качестве комбинированного и симптоматического лечения выполнялась ДЛТ на гамма-терапевтических установках «Рокус» и «Агат-Р». Облучение проводили в традиционном режиме, 5 раз в неделю; разовая очаговая доза 2 Гр ежедневно (10 Гр в неделю). Величина суммарной очаговой дозы (СОД) варьировала от 60 до 66 Гр. Еще 1 больному проведена дистанционная гамма-терапия в конвенциональном режиме в самостоятельном варианте до СОД 66 Гр. В 2 (8,3 %) наблюдениях одновременно с ДЛТ выполнялась системная лекарственная терапия по схеме: карбоплатин в дозе 400 мг / м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1 раз в 4 недели. Четверем (16,7 %) больным в режиме of-label была назначена системная лекарственная терапия

по схеме: ленватиниб в дозе 24 мг / день. Лечение не получили по тем или иным причинам 9 (37,5 %) пациентов.

### Результаты

Общая выживаемость в исследуемой группе оказалась равной  $7,6 \pm 0,7$  мес (см. рисунок). Общая выживаемость пациентов, не получивших лечение, составила  $5,8 \pm 0,5$  мес, пациентов, получивших лечение, —  $9,6 \pm 1,0$  мес ( $p < 0,0001$ ; доверительный интервал 0,08–0,70; отношение рисков 0,23 (<1)). Таким образом, лучшие результаты наблюдались у больных, которым была проведена терапия. Применение ленватиниба продемонстрировало значимое увеличение показателей ОВ в общей группе пациентов — до 15 мес. При этом больные, которым был назначен ленватиниб, получили комбинированное лечение (операция, ДЛТ, РИТ, ленватиниб). Одному из 4 пациентов не проводилась ДЛТ, и ОВ составила 6 мес. У этого больного наблюдалось массивное метастатическое поражение легких, костей и печени; после хирургического лечения (тиреоидэктомии, радикальной шейной лимфодиссекции) он получил РИТ, а затем — таргетную терапию.

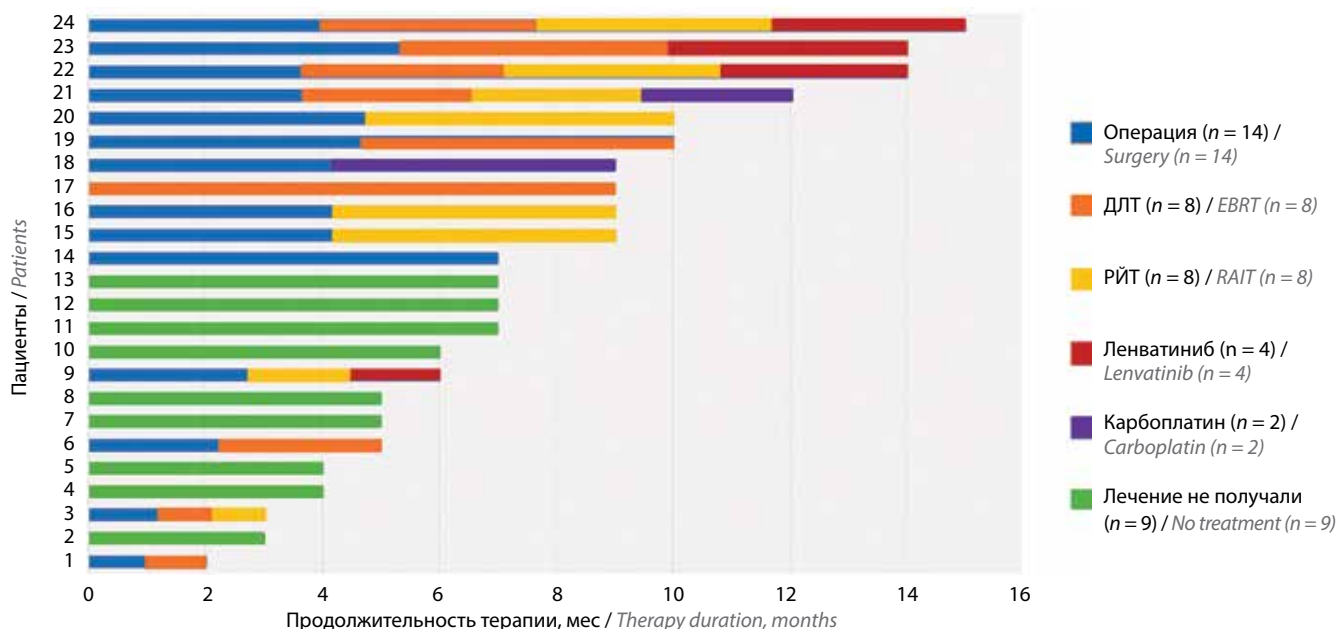
В качестве иллюстрации приведем клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение

**Пациент К., 22 года.** Обратился в клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба с жалобой на наличие опухоли на переднебоковой поверхности шеи справа, которую самостоятельно обнаружил у себя в феврале 2016 г. Эхографически отмечалось увеличение ЩЖ за счет правой доли, которая замещена конгломератом гипоехогенных узлов размерами  $52 \times 28 \times 26$  мм. Паратрахеально справа выявлены измененные лимфатические узлы размером до 9 мм, паравазально от нижней до средней трети обнаружены аналогичные лимфатические узлы размерами до  $40 \times 17$  мм. Выполнена пункционная биопсия.

**Заключение:** в мазках обнаружены многочисленные полиморфные клетки злокачественного новообразования с гипо- и гиперхромной окраской хроматина ядра, наличием 1 и нескольких ядрышек. Клетки лежат преимущественно разрозненно. При иммуноцитохимическом исследовании в опухолевых клетках выявлены экспрессия тиреоидного фактора транскрипции 1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1), очаговая экспрессия Tg, а также отсутствие экспрессии CK19, CD45, S100, Melan-A и MB-45. Однозначно высказаться о характере процесса не представляется возможным. С целью уточнения диагноза рекомендовано гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Пациенту предложено хирургическое лечение. 16.03.2016 выполнена операция — тиреоидэктомия, радикальная шейная лимфаденэктомия справа.

Послеоперационный период протекал без особенностей. По данным гистологического исследования (№ 1994):



Варианты лечения и длительность ответа у пациентов с анапластическим раком щитовидной железы. ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; РИТ — радиоiodотерапия

Types of treatment and duration of response in patients with anaplastic thyroid cancer. EBRT — external beam radiation therapy; RAIT — radioactive iodine therapy

недифференцированный РЩЖ с инвазией в капсулу железы и прилежащие скелетные мышцы, множественные опухолевые эмболы в сосудах. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли выявлены очаговая мембранно-цитоплазматическая экспрессия мультици-токератина AE1/AE3, диффузная мембранно-цитоплазматическая экспрессия виментина, диффузная ядерная экспрессия TTF-1. На 2-м этапе комбинированного лечения — 01.04.2016 — выполнена РИТ в суммарной дозе 4 Гбк, отмечено накопление радиофармпрепарата в проекции щитовидного хряща (менее 3 %). С 04.05.2016 по 03.06.2016 проведен курс ДЛТ на область удаленной ЩЖ и зоны регионарного лимфооттока (СОД 50 Гр). По данным контрольных спиральных компьютерных томографий от 27.06.2016 в легких визуализируются множественные очаговые образования с неровными относительно четкими контурами размером от 1,5 до 10 мм; на шее по ходу сосудистых пучков с обеих сторон определяются лимфатические узлы размером от 4 до 8 мм. Выполнена их пункционная биопсия. Заключение: клетки злокачественного новообразования недифференцированного типа. С 01.07.2016 назначена таргетная терапия, леватиниб в дозе 24 мг/день. Выживаемость без прогрессирования составила 15 мес.

### Обсуждение

В немногочисленных ретроспективных исследованиях, в которых проводится анализ прогностических факторов НКЩЖ, есть указания на непродолжительную — от нескольких недель до нескольких месяцев — ОВ в этой когорте больных [5–7]. В таких ограниченных

по времени условиях течения опухолевого процесса стратификация риска может оказаться весьма полезной. Это дало бы возможность определить тактику ведения пациентов от поддерживающей терапии до агрессивного лечения.

Международные клинические исследования продемонстрировали зависимость ОВ от ряда параметров. Так, в исследовании М. Naumart и соавт. с участием 699 больных НКЩЖ была выявлена взаимосвязь стадии заболевания и ОВ. Для пациентов с опухолью стадии IVA она составила 9 мес, IVB — 4,8 мес и IVC — 3 мес [19].

В число неблагоприятных прогностических факторов ряд авторов включают пожилой возраст, наличие отдаленных метастазов, большой (>5 см) размер первичной опухоли, лейкоцитоз и др. [20]. Еще в одном многоцентровом исследовании, проведенном в Германии, с участием 100 пациентов с НКЩЖ к благоприятным прогностическим факторам, помимо возраста <70 лет и отсутствия отдаленных метастазов, относят полную резекцию опухоли [21]. Японская аналитическая группа провела проспективную оценку 74 наблюдений НКЩЖ, используя прогностический индекс (ПИ) для стратификации риска рецидива по 4 параметрам (максимально 4 балла): молниеносный характер опухолевого процесса, размер опухоли >5 см, наличие отдаленных метастазов и количество лейкоцитов >10 000 / мм<sup>3</sup>. Пациентам с низким ПИ (≤1) было проведено более агрессивное лечение, включающее хирургическое вмешательство, ДЛТ и ХТ. Общая выживаемость пациентов с ПИ ≤1 была достоверно выше (442 дня)



по сравнению с ОВ пациентов с ПИ  $\geq 1$  (113 дней) [20]. Одноцентровое исследование, осуществленное в Китае, показало лучшие результаты у пациентов в возрасте  $< 55$  лет (0 баллов) с ПИ  $\leq 1$ , количеством тромбоцитов  $< 300 \times 10^9/\text{л}$  (0 баллов), лейкоцитов  $< 10 \times 10^9/\text{л}$  (0 баллов) и опухолевым процессом IVA стадии (0 баллов) по сравнению с пациентами в возрасте  $\geq 55$  лет (1 балл), ПИ  $\geq 1$ , количеством тромбоцитов  $\geq 300 \times 10^9/\text{л}$  (1 балл), лейкоцитов  $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$  (1 балл) и опухолевым процессом стадий IVB (1 балл) и IVC (2 балла) [22].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Нидерландах в период с 1989 по 2009 г., оценивалась ОВ в 2 группах пациентов с НКЩЖ. В 1-ю группу вошли 29 больных, у которых до развития НКЩЖ долгое время наблюдался зуб, во 2-ю группу — 65 больных без фоновой патологии ЩЖ. Общая выживаемость в обеих группах достоверно не различалась: 55 и 56 нед соответственно [23].

Из-за особенностей течения НКЩЖ показания к хирургическому лечению часто требуют персонализированного подхода. Согласно сведениям Национальной базы данных рака (National Cancer Database, NCDB), почти у 40 % пациентов диагноз не был верифицирован до операции, что привело к ошибкам при выборе алгоритма лечения. Н. Dralle и соавт. предлагают во всех случаях НКЩЖ без распространения на верхние дыхательные и пищеварительные пути выполнять операцию, а у пациентов с инвазивным ростом опухоли на структуры гортани, трахею и пищевод не проводить хирургическое вмешательство на первом этапе лечения [24]. R. Smallridge и соавт. рекомендуют хирургическое вмешательство при опухолевом процессе стадий IVA, IVB и даже при условно резектабельных опухолях, в случаях резекции R1 [1]. Вместе с тем P. Goffredo и соавт. полагают, что эта рекомендация несостоятельна [25]. В основе их утверждения лежит анализ данных 680 пациентов с НКЩЖ, получивших лечение с 2003 по 2006 г. В группе больных с заболеванием стадии IVA полного удаления опухоли удалось достичь в 60 % случаев, с заболеванием стадий IVB и IVC — в 36 и 30 % случаев соответственно. Тем не менее показатели ОВ пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство, была значимо выше, чем у пациентов, которым оно не проводилось: 9,7 мес против 3,0 мес.

E. Brignardello и соавт. использовали уникальный подход к лечению 55 пациентов с НКЩЖ стадий IVB и IVC в период с 1999 по 2012 г. [26]. В этой когорте были признаны операбельными 17 из 24 пациентов с опухолью IVB стадии и 24 из 31 больного с опухолью IVC стадии. Объемы хирургических вмешательств, помимо тиреоидэктомии и радикальной билатеральной шейной лимфаденэктомии, дополнялись другими хирургическими вмешательствами, такими как резекция мягких тканей, нервных структур и сосудов шеи. В 32 (78 %) из

41 наблюдений была выполнена только частичная резекция (R1), в 20 (48,8 %) — резекция с макроскопическим остатком, в 12 (29,2 %) — резекция с микроскопическим остатком опухолевой ткани. Полная резекция (R0) проведена 9 (22 %) пациентам. Авторы сообщают, что 2 (4,8 %) больным была наложена трахеостома, у 1 (2,4 %) больного течение послеоперационного периода осложнилось кровотечением, повреждение возвратного гортанного нерва отмечено у 2 (4,8 %) больных, гипотиреоз — у 11 (26,8 %). Общая выживаемость пациентов с полной и частичной резекцией и пациентов без лечения составила 6,5 и 1,5 мес соответственно. Подобная картина наблюдается и в группе наших больных.

В течение последнего десятилетия многими авторами инициируются мультимодальные подходы к лечению НКЩЖ, включающие ДЛТ, ХТ и таргетную терапию. Обширный анализ данных 1288 пациентов из NCDB показал, что выживаемость была значимо выше у больных, получивших ДЛТ в СОД  $\geq 45$  Гр, по сравнению с больными, которым проводили ДЛТ в СОД  $< 45$  Гр или ее не выполняли [27]. В другом исследовании в группе из 40 пациентов, перенесших хирургическое лечение, ДЛТ и ХТ, показатели выживаемости были достоверно выше при ДЛТ в СОД  $\geq 50$  Гр по сравнению с ДОТ в СОД  $< 50$  Гр: 10,5 и 3 мес соответственно [28]. Интересные данные получены N. Lowe и соавт.: больные, которым проводили ДЛТ и ХТ, имели значительно более длительную выживаемость (медиана 220 дней) по сравнению с больными, которым были выполнены хирургическое лечение и ДЛТ (медиана 176 дней), а также с больными, получившими только ДЛТ (медиана 58,5 дня) [29]. Применение ДЛТ в сочетании с ХТ продемонстрировало преимущество в изучаемой нами группе, однако, в отличие от данных исследования A. Dumke и соавт., СОД колебалась в пределах 60–66 Гр.

Клинических исследований, в ходе которых проводится сравнительный анализ различных схем ХТ у пациентов с НКЩЖ, немного. J. Wendler и соавт. сообщили о более высоких показателях выживаемости больных, в схему лечения которых была включена ХТ ( $n = 56$ ), по сравнению с больными, которым она не проводилась ( $n = 100$ ) [21]. Т. Higashiyama и соавт. отметили хорошие результаты лечения 13 пациентов, получавших паклитаксел еженедельно до и после операции с последующей ДЛТ [30]. Частота объективных ответов составила 33 %, причем у 1 больного зарегистрирован полный ответ. В настоящее время продолжается изучение терапевтической роли комбрестатина-A4P (фосфбретабулина) — тубулинсвязывающего белка, обладающего антивазкуляльным действием. В группе из 80 пациентов оценивались эффективность и безопасность комбинации фосфбретабулина, карбоплатина и паклитаксела, вводимых каждые 3 нед в течение 6 циклов, по сравнению с контрольной группой,

где пациенты не получали фосфбетабулин. Медиана выживаемости больных групп фосфбетабулина и контроля составила 5,2 и 4 мес соответственно, 1-летняя выживаемость — 25,9 и 8 % соответственно. К факторам, улучшающим показатели выживаемости, также относились ранее проведенное хирургическое лечение (медиана выживаемости 8,2 мес в группе фосфбетабулина и 3 мес в контрольной группе) и возраст <60 лет (медиана выживаемости 10,9 мес в группе фосфбетабулина и 6,8 мес в контрольной группе) [31].

На немногочисленной когорте пациентов в нашем исследовании ( $n = 24$ ) мы не смогли провести одно- и многофакторный анализ влияния тех или иных показателей и критериев (пол, возраст, соматическое состояние, наличие мутаций, наличие и локализация метастазов, объем опухолевого поражения, проведенное лечение и др.) на показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования.

В настоящее время осмысление генетических механизмов и выявление биологических маркеров опухолевого роста формируют индивидуальный молекулярный фенотип трансформированных клеток, так называемый генетический портрет опухоли, понимание которого обеспечит возможность подбора направленной, в том числе таргетной, терапии. Чтобы добиться лучших показателей выживаемости пациентов с НКЩЖ, в Германии был разработан протокол лечения этой категории больных, который позволяет стандартизировать терапию с приемлемой токсичностью в случаях нерезектабельных опухолей.

В отдельных обзорах продемонстрированы преимущества ингибиторов BRAF — вемулофениба и сорафениба [32, 33]. В исследовании V. Subbiah и соавт. со-

общается о впечатляющем общем ответе на лечение добрафенибом в сочетании с траметинибом — 69 % [34]. М. Таһага и соавт. опубликовали данные о 17 пациентах с НКЩЖ, получавших ленватиниб. Медиана выживаемости составила 10,6 мес, частота объективных ответов — 24 % [35]. В нашей группе мы не наблюдали частичных или полных ответов, вместе с тем у 2 больных была достигнута длительная стабилизация заболевания и профиль безопасности препарата оказался приемлемым.

### Заключение

Алгоритмы лечения резектабельной НКЩЖ по-прежнему предусматривают использование методов локального контроля (хирургическое лечение, лучевая терапия) в сочетании с адъювантной терапией. Однако у большинства пациентов имеются нерезектабельные местно-распространенные и метастатические формы заболевания.

На основе полученных нами данных можно сделать вывод о повышении показателей ОВ при использовании ленватиниба в лечении больных НКЩЖ.

Ранее осуществлялись попытки оценить эффективность и безопасность таргетных препаратов в зависимости от генетических особенностей НКЩЖ, и даже были получены интересные предварительные результаты, но из-за небольшого количества больных, соответствующих критериям включения/исключения, эти исследования были остановлены. В последние годы активно изучается возможность сочетания таргетной терапии и иммунотерапии у пациентов с НКЩЖ. По предварительным данным, полученным в клиническом эксперименте *in vivo*, показана эффективность такого подхода, но он требует дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smallridge R., Ain K., Asa S. 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
2. Smallridge R., Copland J. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:486–97. DOI: 10.1016/j.clon.2010.03.013
3. Dijkstra B. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci* 2007;176(2):87–90. DOI: 10.1007/s11845-007-0041-y
4. Ranganath R., Shah M., Shah A. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(5):387–91. DOI: 10.1097/MED.0000000000000189
5. 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
6. Sun C., Li Q., Hu Z. et al. Treatment and prognosis of anaplastic thyroid carcinoma: experience from a single institution in China. *PLoS One* 2013;8:e80011. DOI: 10.1371/journal.pone.0080011
7. Zivaljevic V., Tausanovic K., Paunovic I. et al. Age as a prognostic factor in anaplastic thyroid cancer. *Int J Endocrinol* 2014;5:240513. DOI: 10.1155/2014/240513
8. Kunstman J., Juhlin 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
9. Landa I., Ibrahimasic T., Boucai L. et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016;126(3):105–66. DOI: 10.1172/JCI85271
10. Lattayer S., Tiedje V., Konig K. et al. Targeted next-generation sequencing for TP53, RAS, BRAF, ALK and NF1 mutations in anaplastic thyroid cancer. *Endocrine* 2016;54:733–41. DOI: 10.1007/s12020-016-1080-9
11. Tiedje V., Ting S., Herold T. et al. NGS based identification of mutational hotspots for targeted therapy in anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2017;8(26):42613–20. DOI: 10.18632/oncotarget.17300
12. Aldinger K. 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

13. Zhang Z. Histone deacetylation of NIS promoter underlies BRAF V600E-promoted NIS silencing in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(2):161–73. DOI: 10.1530/ERC-13-0399
14. Lee J., Hwang J., Lee E. Recent progress of genome study for anaplastic thyroid cancer. *Genomics Inform* 2013;11(2):68–75. DOI: 10.5808/GI.2013.11.2.68
15. Howell G., Hodak S., Yip L. RAS mutations in thyroid cancer. *Oncologist* 2013;18(8):926–32. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0072
16. Garcia-Rostan G., Camp R., Herrero A. et al.  $\beta$ -Catenin dysregulation in thyroid neoplasms. *Am J Pathol* 2001;158(3):987–96. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64045-x
17. Sastre-Perona A., Santisteban P. Role of the Wnt pathway in thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:31.
18. Brauner E., Gunda V., Vanden Borre P. et al. Combining BRAF inhibitor and anti PD-L1 antibody dramatically improves tumor regression and anti tumor immunity in an immunocompetent murine model of anaplastic thyroid cancer. *Oncotarget* 2016;7(13):17194–211. DOI: 10.18632/oncotarget.7839
19. Haymart M., Banerjee M., Yin H. et al. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. *Cancer* 2013;119(17):3133–9. DOI: 10.1002/cncr.28187
20. Orita Y., Sugitani I., Amemiya T., Fujimoto Y. Prospective application of our novel prognostic index in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery* 2011;150(6):1212–9. DOI: 10.1016/j.surg.2011.09.005
21. Wendler J., Kroiss M., Gast K. et al. Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany. *Eur J Endocrinol* 2016;175(6):521–9. DOI: 10.1530/EJE-16-0574
22. Sun C., Li C., Hu Z. et al. Influence of risk grouping on therapeutic decisions in patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(4):985–93. DOI: 10.1007/s00405-014-2937-2
23. Stegink L., van Dijk B., Links T., Plukker J. Survival in anaplastic thyroid cancer in relation to pre-existing goiter: a population-based study. *Am J Surg* 2015;209(6):1013–19. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.06.027
24. Dralle H., Musholt T., Schabram J. et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398(3):347–75. DOI: 10.1007/s00423-013-1057-6
25. Goffredo P., Thomas S., Adam M. et al. Impact of timeliness of resection and thyroidectomy margin status on survival for patients with anaplastic thyroid cancer: an analysis of 335 cases. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4166–74. DOI: 10.1245/s10434-015-4742-6
26. Brignardello E., Palestini N., Felicetti F. et al. Early surgery and survival of patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of a case series referred to a single institution between 1999 and 2012. *Thyroid* 2014;24(11):1600–6. DOI: 10.1089/thy.2014.0004
27. Pezzi T., Mohamed A., Sheu T. et al. Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2017;123(9):1653–61. DOI: 10.1002/cncr.30493
28. Dumke A., 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
29. Lowe N., Loughran S., Slevin N., Yap B. Anaplastic thyroid cancer: the addition of systemic chemotherapy to radiotherapy led to an observed improvement in survival – a single centre experience and review of the literature. *Sci World J* 2014;2014:674583. DOI: 10.1155/2014/674583
30. 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
31. Sosa J., 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
32. Marten K., Gudena V. Use of vemurafenib in anaplastic thyroid carcinoma: a case report. *Cancer Biol Ther* 2015;16(10):1430–3. DOI: 10.1080/15384047.2015.1071734
33. Savvides P. 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
34. Subbiah V., Kreitman R., Wainberg Z. et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2017;36(1):7–13. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6785
35. Tahara M., Kiyota N., Yamazaki T. et al. Lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Front Oncol* 2017;7:25. DOI:10.3389/fonc.2017.00025

#### Вклад авторов

П.А. Исаев: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

В.В. Полькин: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

А.К. Плугарь: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.Д. Каприн, С.А. Иванов: идея и разработка концепции исследования, критический анализ литературы;

А.А. Ильин, Н.В. Северская: описание результатов и формулирование выводов исследования.

#### Authors' contribution

P.A. Isaev: article writing, reviewing publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;

V.V. Polkin: article writing, review of publications on the topic of the article;

A.K. Plugar: obtaining data for analysis, analysis of the received data;

A.D. Kaprin, S.A. Ivanov: idea and development of the research concept, critical analysis of literature;

A.A. Ilyin, N.V. Severskaya: description of the results and formulation of the conclusions of the study.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>

В.В. Полькин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>

А.А. Ильин / A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>

Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>

А.К. Плугарь / A.K. Plugar: <https://orcid.org/0000-0002-0049-4309>

С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia.

All patients signed an informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 15.02.2022. **Принята к публикации:** 16.06.2022.  
**Article submitted:** 15.02.2022. **Accepted for publication:** 16.06.2022.